

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Kardiologie

**Perkutane, transfemorale Aortenklappenimplantation mit-  
tels einer ballonexpandierbaren Bioprothese**

Inaugural – Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

vorgelegt von

Marcel Weber

aus Köln

2009

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting  
1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. St. Sack  
2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Thielmann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. September 2010

## Wissenschaftliche Beiträge:

1. **Weber M**, Kahlert P, Khandanpour S, Al-Rashid F, Erbel R, Sack S (2007): Akut- und Langzeitergebnisse nach perkutanem Aortenklappenersatz (PHV). *Med Klin*; 102: Suppl I:1-36
2. Khandanpour S, Kahlert P, Philipp S, **Weber M**, Erbel R, Sack S (2007): Ballon-Aortenklappenvalvuloplastie. Comeback der alten Methode durch neue technische Möglichkeiten. *Med Klin*; 102: Suppl I:1-36
3. Khandanpour S, Kahlert P, **Weber M**, Al-Rashid F, Philipp S, Erbel R, Sack S (2008): Valvuloplastie der kalzifizierten Aortenstenose: Neue Erfolge durch Weiterentwicklung der herkömmlichen Methode. *Clin Res Cardiol*; 97: Suppl 1
4. Sack S, Kahlert P, **Weber M**, Khandanpour S, Wendt D, Thielmann M, Kottenberg-Assenmacher E, Peters J, Jakob HG, Erbel R (2008): Perkutane Aortenklappenimplantation: Eine neue Therapieoption für ausgewählte Hochrisikopatienten mit Aortenklappenstenose. *Clin Res Cardiol*; 97: Suppl 1
5. Kahlert P, **Weber M**, Eggebrecht H, Herold U, Thielmann M, Peters J, Jakob HG, Erbel R, Sack S (2008): Eine neue Methode zum sofortigen Verschluss des femoralarteriellen Zugangsweges nach perkutaner Aortenklappenimplantation: Erste Erfahrungen mit einer modifizierten "Preclose" Technik. *Clin Res Cardiol*; 97: Suppl 1
6. Khandanpour S, Kahlert P, **Weber M**, Philipp S, Erbel R, Sack S (2008): Valvuloplastie der kalzifizierten Aortenstenose: Neue Erfolge durch Weiterentwicklung der herkömmlichen Technik. *Med Klin*; 103: Abstract-Band
7. Kahlert P, **Weber M**, Khandanpour S, Kottenberg-Assenmacher E, Peters J, Jakob HG, Erbel R, Sack S (2008): Die perkutane Aortenklappenimplantation als Therapieoption für Hochrisiko-Patienten mit kalzifizierter Aortenklappenstenose. *Med Klin*; 103: Abstract-Band
8. **Weber M**, Kahlert P, Al-Rashid F, Wendt D, Thielmann M, Eggebrecht H, Sack S, Erbel R (2009): Mid-term effect of transfemoral, transcatheter aortic valve implantation on plasma B-type natriuretic peptide in patients with severe aortic stenosis. *Clin Res Cardiol*; 98: Suppl 1, April 2009 + V501
9. Kahlert P, Al-Rashid F, **Weber M**, Wendt D, Heine T, Kottenberg E, Thielmann M, Kühl H, Peters J, Jakob HG, Sack S, Erbel R, Eggebrecht H (2009): Vascular Access Site Complications After Percutaneous Transfemoral Aortic Valve Implantation. *Herz*; Aug; 34(5): 398-408

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1 Einleitung</b>	6
<b>1.1 Übersicht</b>	6
<b>1.2 Aortenklappenstenose</b>	7
1.2.1 Ätiologie	7
1.2.2 Pathophysiologie	7
1.2.3 Klinik	8
1.2.4 Diagnostik	11
1.2.5 Therapie	15
<b>2 Material und Methoden</b>	21
<b>2.1 Ziel der Arbeit</b>	21
<b>2.2 Patientenkollektiv</b>	21
2.2.1 Einschlusskriterien	22
2.2.2 Ausschlusskriterien	23
<b>2.3 Datenerfassung</b>	24
2.3.1 Erhebung der präinterventionellen Daten	24
2.3.2 Interventionelle Daten	25
2.3.3 Postinterventionelle Daten	25
<b>2.4 Beschreibung der Aortenklappenprothese</b>	26
2.4.1 Vorbereitung der Prothese	28
2.4.2 Durchführung der Implantation	29
<b>2.5 Untersuchungsmethoden</b>	39
2.5.1 Echokardiographie TTE/TEE	39
2.5.2 EuroSCORE	39
2.5.3 CCS- Klassifikation	40
2.5.4 NYHA- Klassifikation	41
2.5.5 NIH Stroke Scale	41
2.5.6 Lebensqualität – Fragebogen	41
2.5.7 Zeitlicher Ablauf der Untersuchung	42
<b>2.6 Zustimmung der Ethikkommission</b>	43
<b>2.7 Statistik</b>	43
<b>3 Ergebnisse</b>	45
<b>3.1 Patientenkollektiv</b>	45

<b>3.2 Implantation der Aortenklappenprothese</b>	45
<b>3.3 Primäre Endpunkte: 30-Tages-, 6-Monats-Mortalität und Ein-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit nach TAVI</b>	45
<b>3.4 Sekundäre Endpunkte</b>	46
3.4.1 Prothesenfunktion	46
3.4.2 Komplikationen in den ersten sechs Monaten nach Implantation	47
3.4.3 Todesfälle in den ersten sechs Monaten nach Implantation	49
<b>3.5 Ergebnisendpunkte</b>	49
3.5.1 Krankenhausverweildauer	49
3.5.2 Echokardiographische Verlaufsparemeter (EF, LVMM)	50
3.5.3 Verlauf des NYHA- und CCS-Status nach TAVI	50
3.5.4 Herz-Thorax-Quotient vor und nach Implantation	50
3.5.5 Lebensqualität	50
3.5.6 Blutparameter	51
<b>3.6 Weiterentwicklung des Verfahrens</b>	53
3.6.1 Vom chirurgischen Gefäßverschluss zum interventionellen Verschlussystem	53
3.6.2 Von der Intubationsnarkose (ITN) zur Analgosedierung	55
<b>4 Diskussion</b>	56
<b>4.1 Implantation der Aortenklappenprothese</b>	56
<b>4.2 Primäre Endpunkte</b>	57
<b>4.3 Sekundäre Endpunkte</b>	58
<b>4.4 Ergebnisendpunkte</b>	63
<b>5 Zusammenfassungen</b>	67
<b>5.1 Zusammenfassung</b>	67
<b>5.2 Kurzzusammenfassung</b>	69
<b>6 Literaturverzeichnis</b>	70
<b>7 Anhang</b>	77
<b>7.1 Ergebnistabellen und –abbildungen</b>	77
<b>7.2 Tabellenverzeichnis</b>	94
<b>7.3 Abbildungsverzeichnis</b>	94
<b>8 Danksagung</b>	97
<b>9 Lebenslauf</b>	98

## **1 Einleitung**

### **1.1 Übersicht**

Die degenerative Aortenklappenstenose stellt mit einer Prävalenz von 2 - 7 % das häufigste Klappenvitium in der Altersgruppe über 65 Jahren dar. Durch die zunehmende Lebenserwartung vergrößert sich diese Patientenpopulation stetig.

Die alleinige medikamentöse Therapie erzielt keine Lebensverlängerung. Mit Einführung der Herz-Lungenmaschine (1953) wurde der chirurgische Aortenklappenersatz ermöglicht und damit das Langzeitüberleben entscheidend verbessert. Nach Daten eines europaweiten Registers (Euro Heart Survey), das in 92 europäischen Zentren 5001 Patienten einschloss, wird jedoch in nahezu einem Drittel der Fälle mit Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz eine Operation aufgrund eines zu hohen Risikos abgelehnt. Den Patienten mit zu hohem Operationsrisiko blieb daher bis vor kurzem keine lebensverlängernde Therapiealternative.

Mit dem Fortschritt der Katheter- und Stenttechnologie, gelang es ein Verfahren zu entwickeln, Aortenklappen auch transfemoral zu implantieren. Zunächst erfolgte der Zugang antegrad über die Femoralvene mit transseptaler Punktion, bevor im weiteren Verlauf der retrograde Zugang über die Femoralarterie etabliert wurde. Hiermit eröffnete sich die Möglichkeit speziell jene Hochrisikopatienten zu behandeln, denen bisher eine konventionelle chirurgische Therapie verwehrt blieb. Für die kathetergesteuerte Aortenklappenimplantation (Transcatheter, transfemoral aortic valve implantation = TAVI) wird eine auf einen Stent montierte Bioprothese verwendet, die mittels eines speziellen Katheters in der nativen Aortenklappe platziert und expandiert wird. Seit der Erstimplantation einer ballonexpandierbaren Aortenklappenbioprothese (Cribier et al. 2002)) wurden inzwischen weltweit über 4000 Patienten mit dieser neuen Therapieform behandelt.

Von unserer Arbeitsgruppe wurde 2005 in Deutschland die erste perkutane, ballonexpandierbare Aortenklappe mit diesem Verfahren implantiert (Sack et al. 2005). Weitere Implantationen erfolgten zunächst in kontrollierten klinischen Studien, bis 2007 dem System die CE-Zertifizierung erteilt wurde.

In der vorliegenden Dissertationsschrift wird über die initialen Erfahrungen sowie über die kurz- und mittelfristigen klinischen Ergebnisse von den ersten 45 retrograd implantierten Patienten berichtet.

## **1.2 Aortenklappenstenose**

Ein Viertel aller Patienten mit chronischen Herzklappenerkrankungen leiden an einer Aortenstenose. Damit ist die Aortenstenose die häufigste Klappenerkrankung in Europa und Nordamerika. Etwa 80% der Patienten sind Männer (Dietel u. Zeitz 2009).

### **1.2.1 Ätiologie**

Die Aortenklappenstenose (AS) tritt entweder kongenital als Folge einer rheumatischen Aortenklappenerkrankung oder durch eine degenerative Kalzifizierung der Klappentaschen auf. Die kongenital erkrankte Klappe kann bereits bei der Geburt eine Stenose aufweisen oder als bikuspidale Aortenklappe ohne relevante Stenose vorliegen. Die bikuspidale Klappe ist sehr anfällig gegenüber normalerweise harmlosen hämodynamischen Belastungen und neigt verfrüht zur Kalzifizierung, Verdickung und weiteren Stenosierung.

Entzündliche Prozesse führen bei der rheumatischen AS meist zu einer Fusion der Kommissuren. Dies hat zur Folge, dass die Klappe empfindlicher gegenüber Mikrotraumen wird und zu Kalzifikationen und weiterer Stenosierung führt. Die konsequente antibiotische Behandlung des ursächlichen rheumatischen Fiebers hat in der heutigen Zeit zu einer deutlich verringerten Inzidenz geführt.

Die degenerative kalzifizierende AS (auch senile, sklerotische oder sklerokalzifizierende AS) findet sich im Gegensatz zu beiden vorherigen Ätiologien vor allem im hohen Alter. Unserem Patientenkollektiv liegt ausschließlich diese Form der AS zugrunde. Pathologisch-anatomisch sind degenerative Veränderungen für die Sklerosierung und Kalzifizierung verantwortlich, die schließlich zur Stenosierung führen. Die Inzidenz nimmt mit dem Alter zu. Diabetes mellitus, Hypercholesterin-ämie sowie weitere kardiale Risikofaktoren begünstigen diese Erkrankung (Pohle et al. 2001).

### **1.2.2 Pathophysiologie**

Die Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes führt zu einem systolischen Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta. Der steigenden Nachlast folgt eine konzentrische linksventrikuläre Hypertrophie, damit eine Abnahme des Herzzeitvolumens verhindert wird. Ein hoher Druckgradient über der Aortenklappe kann für Jahre bestehen, ohne dass das Herzzeitvolumen reduziert

ist. Wenn dieser Kompensationsmechanismus nicht mehr ausreicht, kommt es schließlich zu einer Senkung des Blutflusses und damit zur Entwicklung klinischer Symptome. Infolge der Abnahme des Herzzeitvolumens sinkt auch der systolische Druckgradient. Durch den unzureichenden Weitertransport des Blutes steigen der mittlere linksatriale, der pulmonalkapilläre, der pulmonalarterielle und schließlich der rechtsventrikuläre Druck an. Die als Folge der Hypertrophie zunehmende linksventrikuläre Muskelmasse bedingt einen höheren myokardialen Sauerstoffverbrauch. Zusätzlich kann auch bei fehlender koronarer Herzkrankheit (KHK) der koronare Blutfluss durch die Hypertrophie und die erhöhte Wandspannung beeinträchtigt sein, weil der die Koronarien komprimierende Druck den koronaren Druck übertrifft. Das Auftreten einer Myokardischämie kann daher bei einer schweren AS auch ohne Nachweis einer KHK erfolgen.

### 1.2.3 Klinik

Patienten mit einer AS bleiben über einen langen Zeitraum asymptomatisch. Erst im fortgeschrittenen Verlauf zeigen die Patienten Symptome wie Dyspnoe, Synkopen, Angina pectoris oder Herzversagen. Prognostisch befinden sich die Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits in einem ungünstigen Stadium. Dieser Verlauf ist gut an einer bisher viel zitierten Überlebenskurve für Patienten mit AS nachzuvollziehen, die schon vor 40 Jahren veröffentlicht wurde und auf Daten von post mortem Studien beruht (Abb.1, Ross und Braunwald 1968).

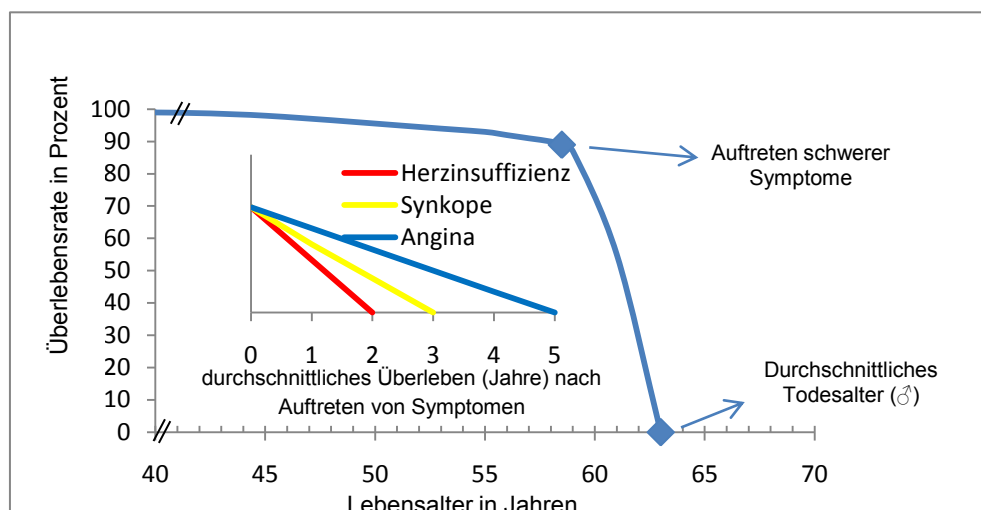


Abbildung 1: Überlebenskurve für Patienten mit Aortenklappenstenose nach Ross und Braunwald (1968) mit durchschnittlicher Überlebenszeit bei Manifestation der Symptome (Frank et al. 1973)



Durch die zunehmende Alterserwartung und geburtenstarke Jahrgänge in den fünfziger und sechziger Jahren des letzten Jahrhunderts wird sich die Patientenpopulation mit fortgeschrittener AS stetig vergrößern (Abb.2).

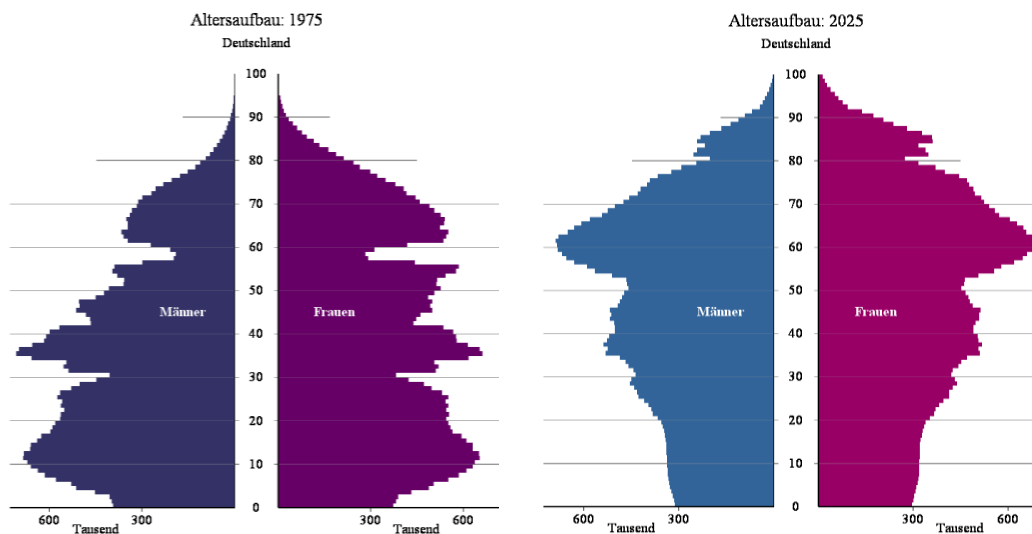


Abbildung 2: Demographische Entwicklung der Bevölkerung von 1975 (links) bis 2025 (rechts), Quelle: Statistisches Bundesamt Deutschland 2006

Aufgrund der Tatsache, dass sich innerhalb der letzten 40 Jahre die Lebenserwartung um 20 Jahre erhöht hat, ist in der heutigen Zeit eine leichte Modifikation des Braunwald-Schemas zutreffender (Abb.3). Weitere Überlebensanalysen zeigten, dass der Zeitraum vom Auftreten der Symptome bis zum Tod bei Patienten mit

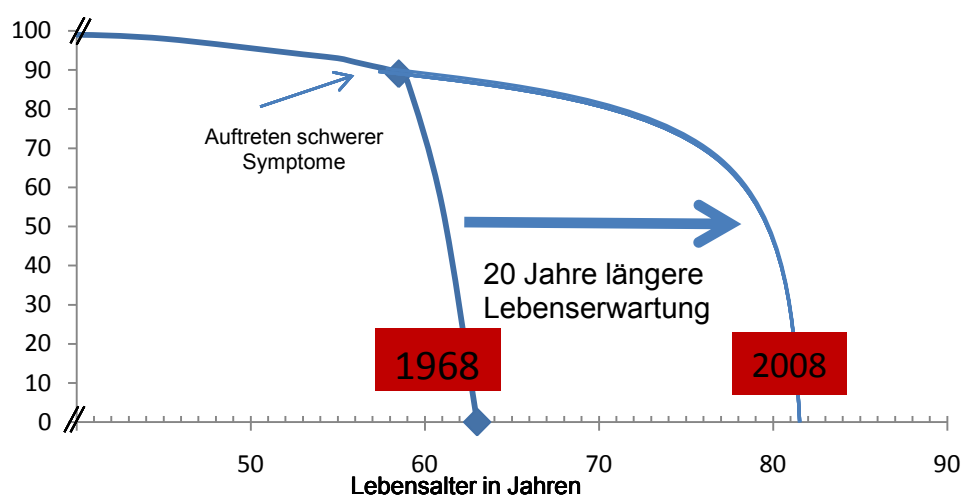


Abbildung 3: Modifizierte Überlebenskurve nach Ross und Braunwald (1968) sowie Erbel (2009) bei Patienten mit AS

Herzinsuffizienz ca. zwei Jahre, bei Patienten nach synkopalem Ereignis drei Jahre und bei Patienten mit Angina pectoris Beschwerden fünf Jahre beträgt (Frank et al. 1973).

Nach Talano et al. lag bei medikamentös therapierten Patienten mit mittlerer bis schwerer AS die Mortalitätsrate ein Jahr nach Auftreten der ersten Symptome bei 25%, zwei Jahre danach bei 50% (Talano JV 2002). Die Hälfte der verstorbenen Patienten erlitt einen plötzlichen Herztod.

Die Einteilung der AS erfolgt nach den aktuellen Richtlinien des American College of Cardiology (ACC, Bonow et al. 2006) und der European Society of Cardiology (ESC, Vahanian et al. 2007). Der Übergang zur schweren AS wird nach dem ACC durch eine Klappenöffnungsfläche kleiner als  $1\text{cm}^2$  und nach der ESC durch einen Klappenöffnungsflächenindex kleiner als 0,6 definiert (Tab. 1 und 2). Patienten werden oft erst symptomatisch wenn nach den genannten Kriterien eine schwere AS vorliegt.

Tabelle 1: Schweregradeinteilung der AS nach dem ACC (Bonow et al. 2006)

<b>Schweregrad</b>	<b>leicht</b>	<b>mittel</b>	<b>Schwer</b>
Ausstromgeschwindigkeit (m/s)	< 3	3-4	>4
Mittlerer Gradient (mmHg)	< 25	25-40	> 40
Klappenöffnungsfläche (KÖF)	> 1,5	1-1,5	< 1

Tabelle 2: Schweregradeinteilung der AS nach der ESC (Vahanian et al. 2007)

<b>Schweregrad</b>	<b>leicht</b>	<b>mittel</b>	<b>Schwer</b>
Ausstromgeschwindigkeit (m/s)	< 3	3-4	>4
Mittlerer Gradient (mmHg)	< 25	25-50	> 50
Klappenöffnungsflächenindex ( $\text{cm}^2 \text{ KÖF} / \text{m}^2 \text{ KOF}$ )	> 1	0,6 – 1	< 0,6

Im mittleren bis schweren Stadium wird davon ausgegangen, dass die Klappenöffnungsfläche pro Jahr um  $0,3\text{ cm}^2$  abnimmt und der Druckgradient jährlich um 15-19 mmHg steigt. Diese Progredienz ist stärker ausgeprägt bei älteren Patienten mit koronarer Herzkrankheit und chronischer Niereninsuffizienz (Bonow et al.

2006). Eine regelmäßige Nachkontrolle (alle sechs Monate bei der mittleren AS) ist notwendig, um eine Progredienz zu erkennen und frühzeitig die Indikation zum Klappenersatz zu stellen.

#### **1.2.4 Diagnostik**

##### **1.2.4.1 Klinische Untersuchung**

Die AS hat nur selten hämodynamische oder klinische Bedeutung, solange sich die KÖF nicht auf etwa ein Drittel der Norm verringert hat ( $< 1\text{cm}^2$ ). Durch die Fähigkeit des hypertrophierenden Ventrikels, einen hohen intraventrikulären Druck zu erzeugen, kann auch eine kritische AS viele Jahre bestehen, ohne Beschwerden hervorzurufen.

Belastungsdyspnoe, Angina pectoris und Synkope sind die drei Hauptsymptome der AS. Oft findet sich anamnestisch eine schleichende Zunahme von Müdigkeit und Luftnot mit einer erhöhten Einschränkung der körperlichen Aktivität. Angina pectoris und synkopale Beschwerden treten in der Regel etwas später auf.

Der systemische Arteriendruck liegt meist im Normbereich; erst im fortgeschrittenen Stadium nach Abnahme des Herzzeitvolumens sinkt der systolische Blutdruck. Peripher sind langsam ansteigende arterielle Pulse mit verspätetem Maximum zu tasten (Pulsus parvus et tardus). Der Herzspitzenstoß ist als Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie nach lateral verlagert. Ein systolisches Schwirren zeigt sich über der Herzbasis, in der Jugulargrube und über den Karotiden.

Das charakteristische auskultatorische Geräusch bei der AS ist ein systolisches Austreibungsgeräusch. Dieses setzt kurz nach dem ersten Herzton ein, nimmt an Intensität zu und erreicht sein Maximum in der Mitte der Austreibungsphase, um unmittelbar vor Klappenschluss zu enden. Es ist gewöhnlich ein niederfrequentes und raues Geräusch mit Punctum maximum über der Herzbasis im zweiten Interkostalraum rechts, welches ins Jugulum und in die Karotiden fortgeleitet wird.

##### **1.2.4.2 Echokardiographie transthorakal/transösophageal**

Die transthorakale Echokardiographie gilt als die wichtigste nichtinvasive Basis-Untersuchungsmethode zur Diagnose einer AS. Die transösophageale Echokardiographie als semi-invasive Methode erlaubt eine weitergehende Diagnostik mit mehr Detailgenauigkeit. Insbesondere zur direkten Planimetrie der KÖF und Mes-

sung des Aortenannulus zur Größenauswahl der später verwendeten Prothese wird sowohl vor einem chirurgischen Klappenersatz als auch vor TAVI eine zusätzliche transösophageale Echokardiographie durchgeführt.

#### **1.2.4.2.1 Transthorakale Echokardiographie (TTE)**

Als Leitbefunde der AS in der Echokardiographie gelten in erster Linie die Aortenklappenverkalkung mit eingeschränkter Klappenseparation und der erhöhte Druckgradient über der Stenose. Die Hypertrophie des linken Ventrikels sowie die poststenotische Dilatation der Aorta ascendens sind weitere Befunde im fortgeschrittenen Stadium der AS, bevor es im Spätstadium zur linksventrikulären Dilatation und verminderten systolische Verkürzung und damit zur eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion kommt.

In den echokardiographischen Untersuchungen verwendeten wir die beiden Geräte Philips iE 33 (Koninklijke Philips Electronics N.V.) und Vivid 7 Dimension (GE Healthcare), die jeweils über die erforderlichen bildgebenden Funktionen (B-Mode, M-Mode, CW- (Continuous Wave), PW- (Pulsed Wave) und Farbdoppler mit Analysesoftware) verfügten. Die Schallwandlerpositionen, Schnittebenen und Abstandsmessungen folgten den Empfehlungen des Standardisierungskomitees der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (Henry et al. 1980) sowie den Qualitätsleitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Erbel 1997; Buck 2009). Die wichtigsten Einstellungen werden im Folgenden erläutert.

#### **Parasternale Längs- und Kurzachse**

Im parasternalen Längsachsenschnitt werden die Dimension und Funktion des linken Ventrikels, die Wanddicken und die Mitral- und Aortenklappe beurteilt (Abb.4 links). Eine linksventrikuläre Dilatation oder Hypertrophie können in dieser Einstellung ebenso erkannt werden wie die Verengung des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT). Der Durchmesser des LVOT (Abb.4 rechts) ist für die Berechnung der Aortenklappenfläche (Kontinuitätsgleichung) von Bedeutung. Mit Hilfe des Motion-Mode (M-Mode) wird nach Devereux (Devereux und Reichek 1977) die linksventrikuläre Muskelmasse (LVMM) errechnet (Abb. 5, links). In der parasternalen Kurzachse ist es bei guter Schallbarkeit möglich die Aortenklappe zu planimetrieren (Abb.5, rechts).

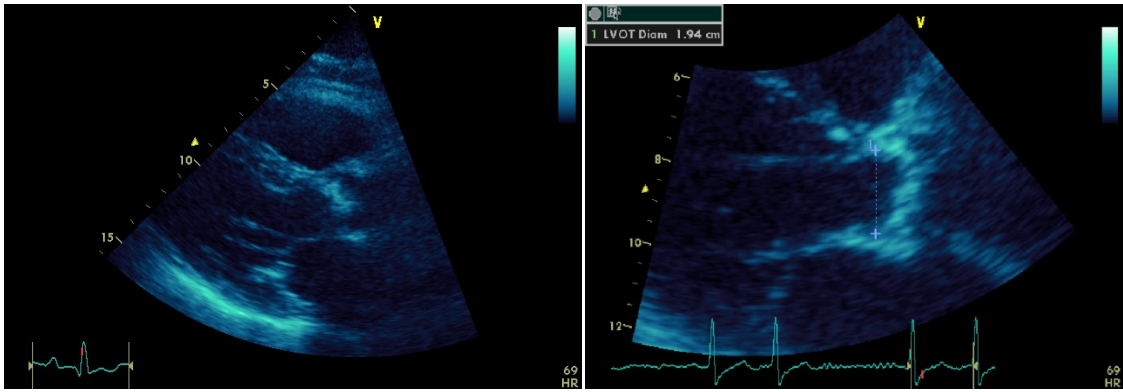


Abbildung 4: Parasternale Längsachse (links) mit Darstellung des LVOT (rechts)

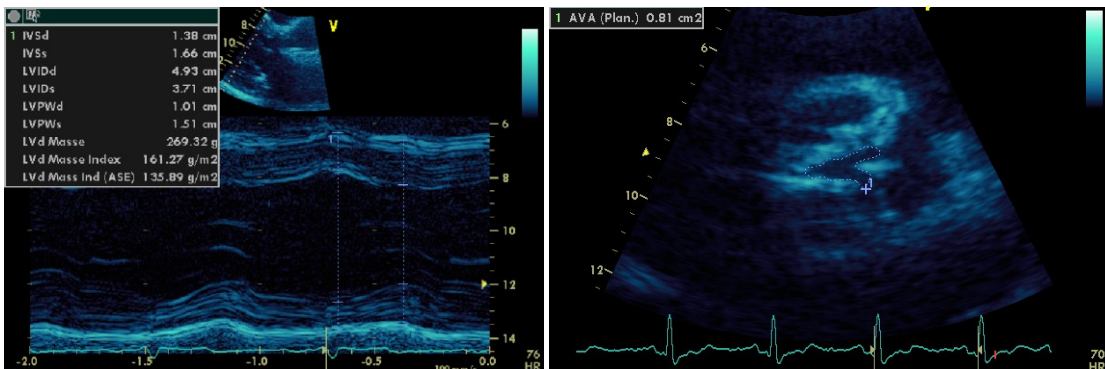


Abbildung 5: Berechnung der linksventrikulären Muskelmasse im M-Mode nach Devereux und Reichek (1977) und planimetrische Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche (rechts)

### Apikale Zwei- und Fünf-Kammer-Ebene

In der apikalen Fünf-Kammer-Ebene kann mittels Pulsed-wave Doppler (PW-Doppler) die Blutgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt gemessen (Abb.6 links) und durch den Continous-wave Doppler (CW-Doppler) die Blutgeschwindigkeit in der Aortenstenose ermittelt werden (Abb.6 rechts). Aus der durch CW-Doppler ermittelten Geschwindigkeit ( $v_2$ ) wird der Druckgradient zwischen dem linken Ventrikel und der Aorta mit Hilfe der modifizierten Bernoulli-Gleichung ( $\Delta P = 4 \times v_2^2$ ) berechnet (Taylor 1990). Die Berechnung der Klappenöffnungsfläche (KÖF) erfolgt nach der Kontinuitätsgleichung ab. Wenn der Durchmesser des linksventrikulären Ausflusstraktes (LVOT) bekannt ist (Abb.4 rechts), kann mit den beiden Blutflussgeschwindigkeiten im LVOT ( $v_1$ ) und in der Stenose ( $v_2$ ) die KÖF errechnet werden:

$$KÖF = \pi \times \left( \frac{LVOT \text{ Durchmesser}}{2} \right)^2 \times \frac{v_1}{v_2}$$

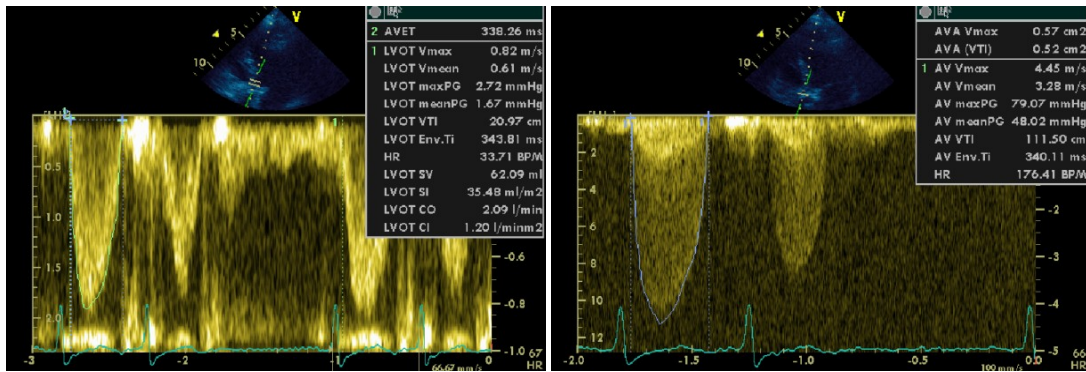


Abbildung 6: Messung der Blutgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt mittels PW-Doppler (links) sowie in der Aortenstenose durch CW-Doppler (rechts)

Ein wichtiger Indikator der linksventrikulären Funktion stellt die Ejektionsfraktion dar. In der apikalen Zwei-Kammer-Ebene wird sie aus dem Quotienten vom end-systolischen und enddiastolischen linksventrikulären Volumen nach der Simpson-Methode (Schiller et al. 1989) berechnet (Abb.7).

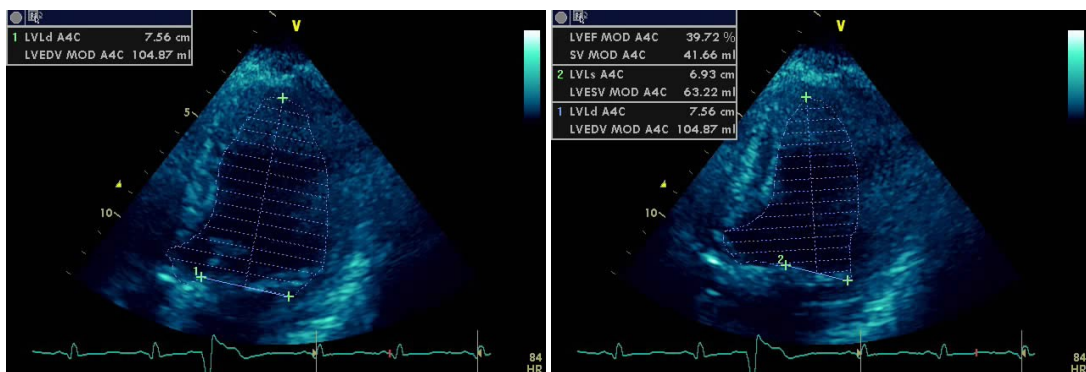


Abbildung 7: Bestimmung der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels in der apikalen Zwei-Kammer-Ebene

#### 1.2.4.2.2 Transösophageale Echokardiographie (TEE)

Vor einem Aortenklappeneingriff sollte eine TEE durchgeführt werden, um ergänzend zum TTE die Klappenmorphologie detaillierter beurteilen zu können. Vor einer kathetergestützten Aortenklappenimplantation wird dementsprechend bei jedem Patienten neben einer transthorakalen auch eine TEE durchgeführt. Von besonderem Interesse sind hierbei die planimetrische Klappenöffnungsfläche (Abb.8 links) und die Messung des Annulusdurchmessers (Abb.8 rechts). Anhand der Annulusgröße wird die spätere Prothesengröße ausgewählt (16 - 21mm für die 23mm-Prothese und 22-25mm für die 26mm-Prothese). Im mittleren Ösophagus-drittel kann die Aortenklappe im Querschnitt dargestellt werden (Kurzachsenschnitt). In dieser Ansicht kann die Aortenklappenöffnungsfläche planimetriert

werden. Nach Drehung der Ultraschallsonde um ca. 90 Grad (Langachsenschnitt) ist es möglich, den Durchmesser des Aortenklappenannulus zu messen (Abb.8 rechts). Auf gleicher Höhe und etwas weiter distal können der linke Vorhof und das Vorhofrohr dargestellt werden. Mögliche Thromben können auf diesem Wege detektiert werden. Nach Erfassung der übrigen Parameter wie Ejektionsfraktion, Wandbewegungen, Klappenfunktionen etc. wird die Untersuchung abgeschlossen.

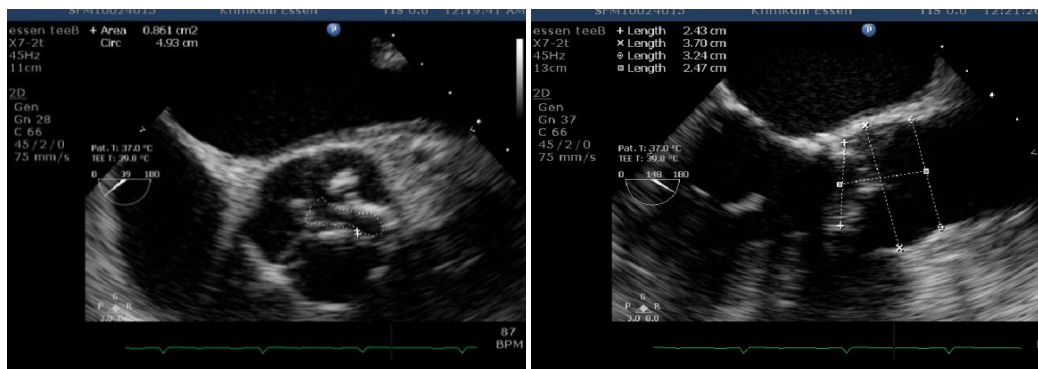


Abbildung 8: Transösophageale Echokardiographie: Planimetrische Bestimmung der Klappenöffnungsfläche im TEE bei 39° (links), Messung des Aortenklappenannulus im TEE bei 148° (rechts)

### 1.2.4.3 Herzkatheteruntersuchung

Während asymptotische Patienten mit leicht- bis mittelgradiger AS und erhaltener LV-Funktion lediglich regelmäßiger nicht-invasiver Verlaufskontrollen bedürfen, ist die Indikation zur Herzkatheteruntersuchung zu stellen bei Patienten mit hochgradiger AS (im Rahmen der präoperativen Evaluation), bei symptomatischen Patienten und bei Patienten mit linksventrikulärer Funktionsstörung (eingeschränkte Pumpfunktion, LV-Dilatation), auch wenn diese in der nicht-invasiven Evaluation nur eine leicht- bis mittelgradige AS aufweisen. Ziel der Herzkatheteruntersuchung ist die Beurteilung des Schweregrades mittels invasiver Hämodynamikmessung sowie die Beurteilung der Ventrikelfunktion und des Koronarstatus. Die Durchführung dieser Untersuchung wird ausführlich in Kapitel 2.4.2 dargestellt.

### 1.2.5 Therapie

#### 1.2.5.1 Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Behandlung erzielt keine Lebenszeitverlängerung und stellt damit keine Alternative zur Sanierung mittels chirurgischem Aortenklappenersatz dar. Herzinsuffiziente Patienten, die für einen operativen Aortenklappenersatz ungeeignet sind, können mit Digitalis, Diuretika, ACE-Hemmer oder Angiotensin-

Rezeptor-Blockern symptomatisch behandelt werden. Ein kausaler Therapieansatz existiert jedoch nicht.

Die Pathogenese der degenerativen Aortenklappenstenose hat einige Gemeinsamkeiten mit der Entstehung der Arteriosklerose. Deswegen scheint eine sekundäre Prävention von Arteriosklerose-Risikofaktoren sinnvoll sein. Die Datenlage ist jedoch nicht eindeutig. In retrospektiven Studien haben Statine und ACE-Hemmer sich als wirksam gegen die Progredienz der Aortenstenose erwiesen (Bellamy et al. 2002; Rosenhek et al. 2004; O'Brien et al. 2005); in einer randomisierten Studie war diese Wirkung für Statine jedoch nicht nachweisbar (Cowell et al. 2005).

Im Rahmen des European Heart Surveys veröffentlichten Iung et al. die Daten von 5001 Patienten mit Herzklappenerkrankungen. 31,8 % der Patienten mit Operationsindikation für den chirurgischen Aortenklappenersatz eigneten sich meist aufgrund von Begleiterkrankungen und konsekutiv hohem Operationsrisiko nicht für die operative Therapie (Iung et al. 2003). Nahezu einem Drittel aller Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose bleibt somit eine lebensverlängernde Therapie verwehrt. Dadurch besteht die klinische Notwendigkeit der Entwicklung eines alternativen Therapieverfahrens. Folglich war es in den letzten Jahrzehnten Ziel vieler Arbeitsgruppen die Patienten mit überdurchschnittlich hohem perioperativen Mortalitätsrisiko zu identifizieren und einer Therapie zuzuführen, die erfolgreicher ist als die bisherigen medikamentösen Therapieansätze.

#### **1.2.5.2 Chirurgischer Aortenklappenersatz**

Goldstandard für die Therapie der symptomatischen Aortenklappenstenose ist der chirurgische Aortenklappenersatz. Mit Einführung der Herz-Lungen-Maschine 1953 wurde 1960 der erste operative Aortenklappenersatz (Harken et al. 1960) ermöglicht. Mit einer 3-Jahres-Überlebensrate (3-JÜR) von 87% ist er der medikamentösen Therapie mit einer 3-JÜR von 21 % klar überlegen (Schwarz et al. 1982, Pai et al. 2008). Dieser deutliche Überlebensgewinn erklärt die Etablierung des operativen Aortenklappenersatzes in den letzten Jahrzehnten.

Nach den aktuellen Leitlinien (Vahanian et al. 2007) besteht die Operationsindikation bei einer symptomatischen schweren Aortenklappenstenose (Empfehlungsgrad [EG]: IB). Bei asymptomatischer schwerer AS ist die Operation indiziert bei



geplantem chirurgischem Eingriff am Herzen oder der aufsteigenden Aorta, einer EF kleiner 50% und beim Auftreten von Symptomen unter Belastung (alle EG: IC). Darüberhinaus wird die Operation bei schwerer asymptomatischer AS und gleichzeitiger Zunahme der linksventrikulären Ausstromgeschwindigkeit von mehr als 0,3 m/s pro Jahr empfohlen (EG: IIa, Evidenzniveau: C).

Die operative Mortalität beträgt in den meisten Zentren zwischen zwei und acht Prozent und variiert mit dem Vorhandensein von Begleiterkrankungen (Schwarz et al. 1982; Vejlsted et al. 1984; Bessell et al. 1996). Notoperationen, hohes Patientenalter, höherer NYHA-Status, gleichzeitige Bypass-Operation und reduzierte linksventrikuläre Funktion sind wichtige Prädiktoren für die Operationsmortalität (Brogan et al. 1993; Körfer et al. 1995; Connolly et al. 2000; Mortasawi et al. 2000; Mullany 2000; Powell et al. 2000; Sundt et al. 2000). Insbesondere die linksventrikuläre Funktion ist ein starker Prognosefaktor. Noch ungünstiger ist die Prognose bei Patienten mit stark reduzierter LV-Funktion (EF <30%) und Myokardinfarkt in der Vergangenheit. Powell et al. (2000) geben dafür eine operative Mortalität von 45% an. Aber auch mit dieser ungünstigen Konstellation hat der chirurgische Aortenklappenersatz gegenüber der medikamentösen Therapie einen langfristigen Überlebensvorteil (Pereira et al. 2002).

Jedoch werden bis zu ein Drittel der Patienten mit Indikation zum chirurgischen Aortenklappenersatz von den Chirurgen wegen eines zu hohen Operationsrisikos abgelehnt (Iung et al. 2003). Als letzte Therapieoption bleiben diesen Patienten nur die medikamentöse Therapie oder die in den letzten Jahrzehnten entwickelten interventionellen Therapieverfahren.

### **1.2.5.3 Interventionelle Verfahren**

#### **1.2.5.3.1 Ballonaortoavuloplastie (BAV)**

Bereits 1986 wurde von Alain Cribier die erste Ballonaortoavuloplastie (BAV) als kathetergesteuerte, interventionelle Therapie beschrieben (Cribier et al. 1986). Bei dieser Technik wird die stenosierte Aortenklappe mithilfe eines Ballonkatheters dilatiert. Der Ballon dehnt die verkalkten Klappentaschen auf, vergrößert die Klappenöffnungsfläche und senkt den Druckgradienten über der Klappe. Dies bewirkt eine unmittelbare hämodynamische und symptomatische Verbesserung. In den Anfängen wurde sie jedoch von einer hohen Komplikationsrate durch den an-

spruchsvollen Eingriff unter Vollnarkose begleitet. Eine Restenose tritt im Mittel nach sechs Monaten auf, die BAV bietet folglich keine endgültige Sanierung. Die Pathologie bleibt bestehen. Nach 6-12 Monaten muss die Prozedur wiederholt werden.

Es besteht allgemeiner Konsens, dass die BAV die Symptome kurz- und mittelfristig verbessert und dass sie damit eine geeignete Therapie für Hochrisiko- und Notfallpatienten darstellt (Block und Palacios 1988; Otto et al. 1994; Feldman 2006). Im Rahmen der aktuellen Leitlinien ist die BAV als bridging to surgery für hämodynamisch instabile Hochrisikopatienten und als palliative Therapiemöglichkeit (Klasse II b) vorgesehen (Bonow et al. 2006). Neue Ergebnisse der eigenen und einer anderen Arbeitsgruppe bescheinigen der BAV unter verbesserter Interventionstechnik auch eine Zunahme der 1-Jahres-Überlebensquote gegenüber medikamentös therapierten Patienten in einem vergleichbaren Kollektiv (Shareghi et al. 2007; Sack et al. 2008).

#### **1.2.5.3.2 Perkutane kathetergestützte Aortenklappenimplantation**

Infolge technischer Weiterentwicklung in der Katheter- und Stenttechnologie wurde die kathetergeführte Implantation eines Klappensystems ermöglicht. Anderson et al. veröffentlichten 1992 die ersten Tierversuche mit einer kathetergeführten Implantation einer Aortenklappe (Andersen et al. 1992). Sieben Schweinen wurden stentmontierte, ballonexpandierbare Schweine-Aortenklappen implantiert. Die technische Machbarkeit und der hämodynamische Erfolg dieser Methode konnten in dieser Studie gezeigt werden. Weitere Tierversuche mit unterschiedlichem Klappenmaterial folgten mit ebenfalls guten Ergebnissen (Moazami et al. 1996; Sochman et al. 2000; Boudjemline und Bonhoeffer 2002; Lutter et al. 2002). 2000 führten Bonhoeffer und Mitarbeiter die erste kathetergeführte Klappenimplantation beim Menschen durch, bei der ein 12-jähriger Junge eine neue Pulmonalklappe über die Femoralvene erhielt (Bonhoeffer et al. 2000). Zwei Jahre später gelang es Cribier und Mitarbeitern, die erste kathetergestützte Aortenklappe im Menschen über den antegraden, transvenösen Weg (Cribier et al. 2002) zu implantieren. Der antegrade Zugang erfordert allerdings eine komplexe Herzkatheterisierung mit Aufbau einer Führungsdrahtschleife ausgehend von der Vena femoralis über den rechten Vorhof, via transseptaler Punktion in den linken Vorhof, transmitral in den linken Ventrikel und über die Aortenklappe in die Aorta ascendens und

descendens, wo der Draht über die A. femoralis eingefangen wird. Für den ersten Patienten wurde eine Klappe aus Rinderperikard in das ballonexpandierbare Stentgerüst eingenäht. Der Druckgradient und die Klappenöffnungsfläche verbesserten sich nach Implantation deutlich und blieben im Verlauf konstant. Der Hochrisiko-Patient verstarb 17 Wochen später an einer nicht interventionsassoziierten Begleiterkrankung. Am Westdeutschen Herzzentrum Essen wurde auf diesem Weg vor vier Jahren die erste kathetergestützte Aortenklappe in Deutschland implantiert (Sack et al. 2005).

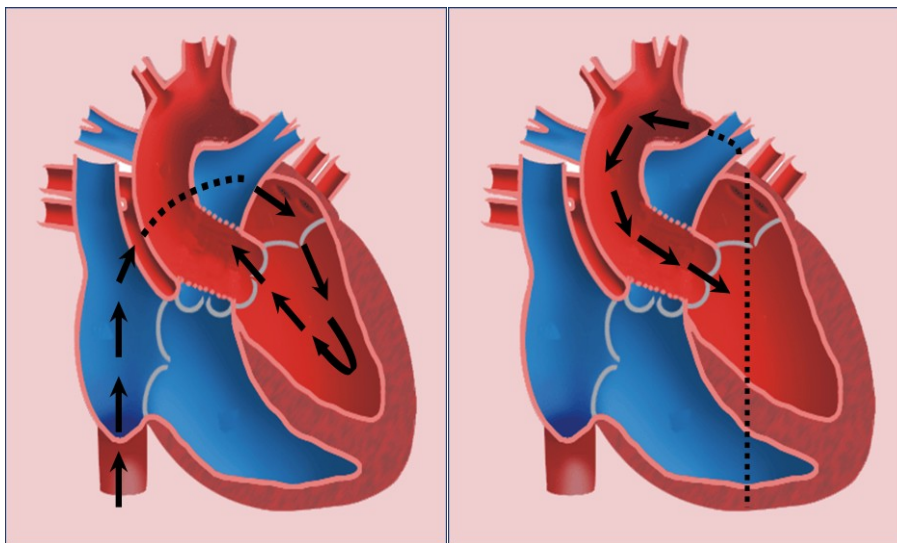


Abbildung 9: Darstellung des antegraden (links) und retrograden (rechts) Zugangsweges, Abbildungen mit freundlicher Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California

Die Einführung des retrograden Zugangsweges durch die Arbeitsgruppen von Hanzel und Webb führte zu einer deutlichen Vereinfachung der kathetergestützten Aortenklappenimplantation (Hanzel et al. 2005; Webb et al. 2006). Beim retrograden Zugang wird der Katheter über die Femoralarterie eingeführt, über Aorta und Aortenbogen vorgeführt und gegen den Blutfluss im Aortenklappenring positioniert. Seither erhielten mehr als 1000 Patienten eine über die Femoralarterie (retrograd) implantierte ballonexpandierbare Klappenprothese (Edwards™ Lifesciences AG, Irvine, California). Mit dieser neuen Methode wurden bisher sehr gute hämodynamische und klinische Ergebnisse erzielt (Webb et al. 2006).

In zahlreichen klinischen Erprobungsstudien wurde die ballonexpandierbare Stentprothese auf Ihre Funktionalität und Wirksamkeit geprüft und erhielt 2008 die CE Zertifizierung für medizinische Produkte. Seitdem ist die Klappe kommerziell in

Europa erhältlich. Unser Zentrum nahm in diesem Rahmen an drei Studien (REVIVE, PARTNER-EU und SOURCE) teil.

Parallel dazu wurde die kathetergeführte selbstexpandierbare Aortenklappe (CoreValve inc., Irvine, California) entwickelt (Ferrari et al. 2004; Laborde et al. 2005), die sich seit 2005 in klinischer Erprobung befindet (Grube et al. 2005). Diese Prothese besteht aus einem ca. 5 cm langen, mehrstufig selbstexpandierbaren Nitinolstent, der eine aus einlagigem Schweineperikard genähte trikuspidale Bioprothese enthält und ebenfalls über die Femoralarterie (retrograd) eingeführt wird. Nach Angaben des Herstellers wurden seitdem 1800 CoreValve Prothesen implantiert (Stand Oktober 2008). Nach der Studienphase und ebenfalls sehr guten hämodynamischen und klinischen Ergebnissen (Grube et al. 2007) erhielt auch diese Klappenprothese 2008 die CE Zertifizierung.

Die TAVI ist eine innovative, jedoch noch junge Methode in der Therapie der kalzifizierten AS; diese Methode findet bereits zunehmende, breite klinische Anwendung und könnte die Therapie der Aortenstenose revolutionieren (Grube et al. 2009). Weitere Prothesensysteme der nächsten Generation befinden sich derzeit im Entwicklungsstadium (Jena Valve, Lotus Valve, Sadra Medical) und werden in nächster Zeit klinisch getestet werden.

#### **1.2.5.3.3 Perkutane transapikale Aortenklappenimplantation**

Seit kurzer Zeit ist auch der transapikale linksventrikuläre Zugangsweg in klinischer Evaluation (Lichtenstein et al. 2006). Bei diesem Verfahren wird die Spitze des linken Ventrikels mittels Minithorakotomie dargestellt und direkt mit einer Punktionsnadel punktiert. Nach Einwechseln der Einführungsschleuse wird die ballonexpandierbare Klappenprothese unter fluoroskopischer Kontrolle in der Aortenklappe positioniert und implantiert. Mit diesem Zugangsweg steht ein alternatives Verfahren zur Verfügung, wenn der retrograde, femoralarterielle Zugangsweg aufgrund zu geringer Gefäßdiameter, schwerer PAVK, Aortenulkus oder Aortenthrombus nicht möglich ist. Insbesondere für Patienten mit Porzellanaorta stellt dieser Zugangsweg eine wichtige Option dar. Limitationen bestehen allerdings durch die Notwendigkeit von Allgemeinnarkose und maschineller Beatmung, so dass die Anwendbarkeit dieser Methode für Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen oder anderen Kontraindikationen eingeschränkt bleibt.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Ziel der Arbeit**

Wir berichten über unsere Erfahrungen bei 45 Patienten mit im Westdeutschen Herzzentrum Essen durchgeführter transfemoraler, retrograder Aortenklappenimplantation (Edwards Lifescience, Irvine, California). Dieses Patientenkollektiv wurde zwischen Januar 2006 und Dezember 2008 rekrutiert und unter Zustimmung der Ethikkommission zum Teil in klinische Studien (REVIVE, PARTNER-EU und SOURCE) aufgenommen. Die vorliegende Arbeit hat das Ziel, sämtliche kurz- und mittelfristigen Ergebnisse nach TAVI mit der ballonexpandierbaren Aortenklappenprothese (Edwards Lifescience, Irvine, California) mittels prospektiver, nicht randomisierter und unizentrischer Untersuchung zu evaluieren. Folgende Endpunkte wurden hierzu definiert:

#### **Primäre Endpunkte**

30-Tages- und Sechs-Monats-Mortalität sowie Berechnung der Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach kathetergestützter Aortenklappenimplantation.

#### **Sekundäre Endpunkte**

Prothesenfunktion und Komplikationen sowie Todesfälle in den ersten sechs Monaten nach Implantation.

#### **Ergebnis-Endpunkte**

- Liegedauer (Stationär/Intensiv)
- Echokardiographische Beurteilung der Herzfunktion (EF, LVMM)
- NYHA - und CCS - Status
- Herzthoraxquotient
- Quality-of-Life
- Blutparameter

### **2.2 Patientenkollektiv**

Die erste retrograde Implantation einer kathetergestützten Edwards-Aortenklappen-Bioprothese bei einer Patientin im Westdeutschen Herzzentrum Essen erfolgte im Januar 2006. Die nach den Ein- und Ausschlusskriterien (Kapitel 2.2.1 und 2.2.2) durchgeführte Rekrutierungsphase erfasste 45 Teilnehmer und erstreckte sich bis Dezember 2008.

### 2.2.1 Einschlusskriterien

Es galten folgende Einschlusskriterien:

1. **Logistischer EuroSCORE  $\geq 20\%$**

Der logistische EuroSCORE (Roques et al. 1999; Michel et al. 2003) gilt seit Jahren als zuverlässige Entscheidungshilfe (s. Seite 39) bei der Bestimmung des Operationsrisikos vor herzchirurgischen Eingriffen. In die Berechnung gehen patientenabhängige Faktoren wie Alter, Geschlecht und Begleiterkrankungen, aber auch kardiale und operative Faktoren (LV-Funktion, instabile AP, Notfalleingriff etc.) ein. Der logistische EuroSCORE berechnet die Wahrscheinlichkeit in Prozent, bei dem geplanten operativen Eingriff zu versterben. Liegt der EuroScore  $\leq 20\%$  muss gemeinsam von einem Herz-Thorax Chirurgen und einem Kardiologen begründet werden, dass eine relevante Begleiterkrankung vorliegt, die nicht mit dem EuroScore erfasst wird. Zu diesen erweiterten Einschlusskriterien, die eine offene Herzoperation ausschließen, gehören: Porzellanaorta, Mediastinitis oder Zustand nach einer Thorax-Strahlentherapie.

2. **Klappenöffnungsfläche  $\leq 1,0\text{ cm}^2$**

Der Patient hat eine altersbedingte degenerative Aortenklappenstenose mit einer Aortenklappenöffnungsfläche von  $\leq 1,0\text{ cm}^2$ , einem mittleren Gradienten von mehr als 40 mmHg und/oder eine Strömungsgeschwindigkeit über der Klappe von  $\geq 4,0\text{ m/s}$ . Diese Werte werden mit Hilfe der transthorakalen Echokardiographie bestimmt (siehe Kap. 2.5.1).

3. **Symptomatische Aortenklappenstenose mit Dyspnoe NYHA  $\geq \text{II}$**

Beim Vorliegen einer symptomatischen Aortenklappenstenose mit einer NYHA-Klassifikation  $\geq \text{II}$  kann der Patient in die Studie eingeschlossen werden. Bei eingeschränkter linksventrikulärer Funktion gilt auch NYHA I als Einschlusskriterium.

4. **Interdisziplinäre Indikationsstellung**

Eine gemeinsame Indikationsstellung von Kardiologen und Kardiochirurgen ist Voraussetzung für die kathetergeführte Aortenklappenimplantation. Der alleinige Patientenwunsch ist kein akzeptiertes Kriterium für die interventionelle Therapie.

5. **Einverständniserklärung**

Erklärung des Patienten, dass er mit der Implantation und allen geforderten Untersuchungen einverstanden ist und für die Follow-Up Termine zur Verfügung steht. Darüber hinaus bedarf es der Aufklärung des Patienten über den Ablauf der kathetergeführten Aortenklappenimplantation und dessen Kurz- und Langzeitrissen.

### **2.2.2 Ausschlusskriterien**

Patienten mit einem der folgenden Kriterien wurden von der Studie ausgeschlossen:

1. Herzinfarkt  $\leq$  zwei Wochen
2. Bestehender Herzklappenersatz
3. Unikuspide Aortenklappe
4. Leukopenie (Leukozyten  $< 3$  Zellen pro Nanoliter)
5. Anämie (Hb  $< 9$  mg/dl)
6. Thrombozytämie (Thrombozyten  $< 130$  Zellen pro Nanoliter)
7. Hauptstammstenose  $> 70\%$
8. Hämodynamische Instabilität (systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg)
9. Kandidaten für eine chirurgische Notfalloperation
10. Primäre hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (HOCM)
11. Echokardiographisch festgestellte intrakardiale Thromben oder Klappenvegetationen
12. Vorhandener Infekt oder Endokarditis
13. Ulkus oder obere gastrointestinale Blutung in den letzten drei Monaten
14. Gerinnungsstörung und Blutungsneigung jeder Genese sowie Verweigerung von Bluttransfusionen
15. Intravenöse Medikamentenabhängigkeit
16. Patienten mit Kontraindikation für eine transösophageale Echokardiographie
17. Medikamentenunverträglichkeit bei Einnahme von Aspirin, Heparin, Ticlopidin und Clopidogrel sowie eine Kontrastmittelunverträglichkeit, die nicht medikamentös kontrolliert werden kann
18. Nativer Aortenringdurchmesser kleiner als 16 mm oder größer als 25 mm bestimmt in der Echokardiographie durch Schätzung im linksventrikulären Ausflusstrakt

19. Lebenserwartung kleiner als 12 Monate
20. Zeitgleicher Einschluss in einer anderen Studie
21. Ablehnung des angebotenen chirurgischen Aortenklappenersatzes
22. Patienten mit Aortenaneurysma
23. Neurologische Krankheit mit starker Beeinträchtigung des täglichen Lebens
24. Patienten mit Schlaganfall  $\leq 6$  Wochen oder schwerer seniler Demenz
25. Schwere chronische Niereninsuffizienz mit Dialyse  $\geq$  zwei Mal pro Woche.

## 2.3 Datenerfassung

### 2.3.1 Erhebung der präinterventionellen Daten

Vor TAVI wurden folgende Untersuchungen vorgenommen. Unverzichtbare Untersuchungen zur Planung der Prothesengröße und des Zugangs sind fett gedruckt.

#### 1. Basisuntersuchungen

- Allgemein- und Medikamentenanamnese
- Körperliche Untersuchung
- CCS- und NYHA-Status
- Evaluierung von Synkopen in der Vergangenheit
- Hospitalisierungen der letzten sechs Monate, die auf die Aortenstenose zurückzuführen sind.
- NIH Stroke Scale Test
- Laborparameter

#### 2. Nichtinvasive Untersuchungen

Folgende nichtinvasive Untersuchungen wurden durchgeführt:

- **Transthorakales und transösophageales Echokardiogramm mit Klappengradienten (mean und peak), Klappenöffnungsfläche, Klappenannulusgröße, Klassifizierung der Klappeninsuffizienz und –stenose, Herzminutenvolumen und Herzindex, systolische LV-Funktion (global und segmental) und linksventrikulärer Muskelmasse**
- **Angiographische Computertomographie der Becken-Bein-Gefäße**
- 12-Ableitungs-EKG (Ableitungen nach Wilson, Goldberger und Einthoven)
- Röntgenthorax (a.p., seitlich)



- CT oder MRT des Schädels bei Auffälligkeit im NIH Stroke Scale Test oder nach bekanntem Schlaganfall im letzten Jahr ohne nachträgliche Bildgebung.

### **3. Invasive Untersuchungen**

Es handelt sich um folgende invasive Untersuchungen:

- **Rechts- und Linksherzkatheter mit Darstellung der Koronarien und Messung der Blutdrücke in den Herzkammern, der Aorta und der Pulmonalarterie; darüber hinaus Messung des Herzminutenvolumens mittels Thermodilutionsmethode.**
- Angiogramm der großen Beingefäße sowie der abdominellen und thorakalen Aorta.

#### **2.3.2 Interventionelle Daten**

Während und nach der kathetergeführten Klappenimplantation werden neben der üblichen Messung der Vitalparameter die invasiven Druckmessungen in den Ventrikeln und der Aorta vorgenommen. Besonders hervorzuheben ist die simultane Druckmessung im linken Ventrikel und der Aorta, aus der sich zusammen mit dem Herzzeitvolumen mittels Gorlin-Formel die Klappenöffnungsfläche errechnen lässt. Zudem wird ein supraaortales Angiogramm zur Lagekontrolle der Prothese und zum Ausschluss der Verlegung von Koronarostien durchgeführt. Daten zur OP-Dauer und Durchleuchtungszeit werden ebenfalls erhoben.

#### **2.3.3 Postinterventionelle Daten**

Die Patienten werden nach Implantation für 24 h Stunden zur postinterventionellen Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Neben der klinischen Untersuchung, EKG, Körpertemperatur und Thoraxröntgen sind auch die Laborparameter von besonderer Bedeutung. Die Herzmuskelspezifischen Enzyme (insbesondere Troponin I) werden alle acht Stunden abgenommen, die Blutgase alle vier Stunden. Zusätzlich werden auch alle Blutwerte kontrolliert, die schon zur Eingangsuntersuchung überprüft wurden. In den ersten 48 Stunden nach Implantation werden mit den Patienten der NIH Stroke Scale und der Mini Mental Test absolviert. Bei Verschlechterung im Vergleich zum Vorbefund wird ein Schädel-MRT angeordnet, um mögliche zerebrale Läsionen oder Ischämien darzustellen. Desweiteren wird die Klappenfunktion mit einer transthorakalen Echokardiographie überprüft. Die

Follow-Up Termine sind sieben Tage oder der Entlassungstermin, drei Monate, sechs Monate und zwölf Monate nach Implantation. Nach einem Jahr findet die Nachkontrolle alle sechs Monate statt.

Tabelle 3: Übersicht über die Untersuchungsmethoden zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten

Untersuchungszeitpunkte Untersuchungsmethoden		Baseline	Während Implantation	6h nach Implantation	24h nach Implantation	7 Tage FU/ Entlassung	3 Monats FU	6 Monats FU	12 Monats FU	18 Monats FU	24 Monats FU
<b>1</b>	<b>Anamnese und Untersuchung</b>										
	Krankenvorgeschichte	X					X	X	X	X	X
	Körperliche Untersuchung	X			X	X	X	X	X	X	X
	CCS/NYHA-Klassifikation	X			X	X	X	X	X	X	X
	Medikamentenanamnese	X			X	X	X	X	X	X	X
	NIH Stroke Beurteilung	X			X	X	X	X	X	X	X
	Mini Mental Test	X			X	X	X	X	X	X	X
	Blutlabor	X		X	X	X	X	X	X	X	X
<b>2</b>	<b>Nicht invasive Tests</b>										
	EKG	X			X	X	X	X	X	X	X
	Echokardiogramm TTE	X			X	X	X	X	X	X	X
	TEE	X	X								
	Thorax Röntgen	X			X	X	X	X	X	X	X
<b>3</b>	<b>Invasive Tests</b>										
	Abdominelle Aortographie	X									
	Angiogramm des Aortenbogens	X	X								
	Koronarangiographie	X	X								

## 2.4 Beschreibung der Aortenklappenprothese

Die Prothese (Cribier-Edwards bzw. das Nachfolgemodell Edwards Sapien Transcatheter Heart Valve) basiert auf einem mittels Ballon expandierbaren Stent und einer in diesen Stent eingearbeiteten Aortenklappenbioprothese. Die Klap-

penprothese ist in zwei Größen mit einem Durchmesser von 23mm und 26mm erhältlich und wurde speziell für die minimalinvasive kathetergesteuerte Aortenklappenimplantation konzipiert. Als Zugänge stehen sowohl die großen Beinarterien (transfemoral- retrograder Zugang) als auch über die Herzspitze (transapikal) zur Verfügung.

Die Aortenklappenbioprothese besteht aus einem stützenden, expandierbaren und rostfreien Stahlgerüst, das mit einem Polyethylen-Terephthalat (PET) Überzug versehen ist. Im Durchleuchtungsbild ist die Klappe mäßig röntgendicht (Abb. 10).

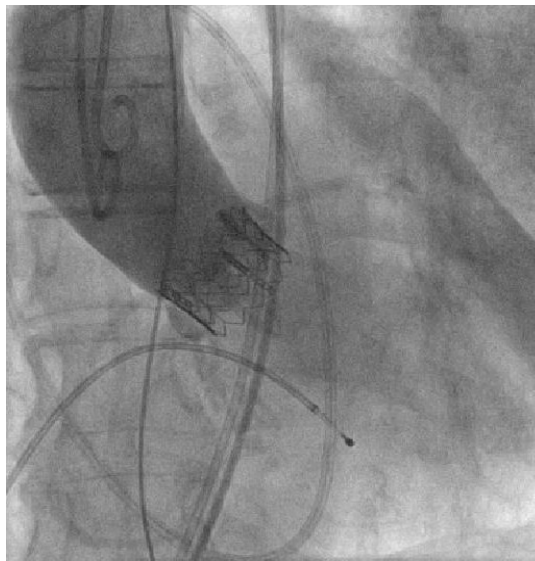


Abbildung 10: Durchleuchtungsbild der Prothese unmittelbar nach Implantation

Die drei gleichen Klappensegel, die in der aktuellen Generation aus Rinderperikard (erste Generation: Pferdeperikard ) bestehen, sind an diesem Stützgerüst mit Hilfe von Polytetrafluoroethylen-Nähten befestigt (Abb. 12). Die Übergänge der einzelnen Klappensegel (Kommissuren) sind überdies besonders fixiert. In der Systole presst der hydrostatische Druck die Segel an das Stentgerüst. In der Diastole werden die Nähte der Kommissuren besonders beansprucht (Abb. 11).

Das in der zweiten Klappengeneration verwendete Rinderperikard wurde zuvor in einer gepufferten und niedrigkonzentrierten Glutaraldehyd-Lösung aufbewahrt, um die Verbindung des Gewebes zu festigen und die Antigenität des Transplantats herunterzusetzen. Diese Behandlung mit Glutaraldehyd geht jedoch nicht mit einer Schwächung der Flexibilität und Stärke des Gewebes einher.

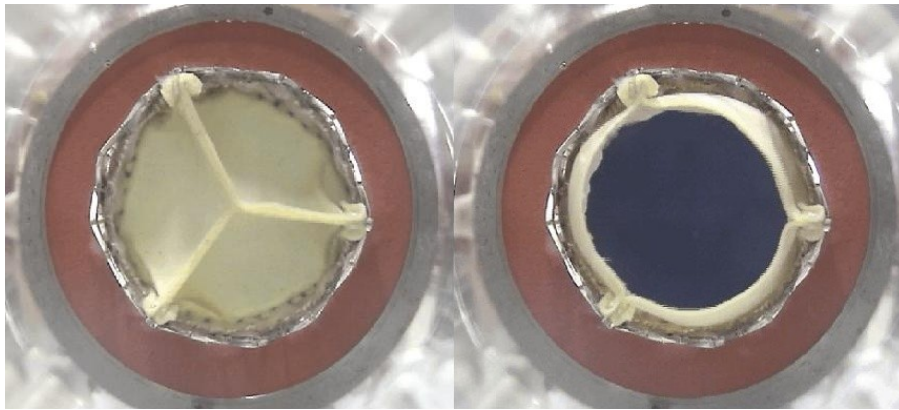


Abbildung 11: Flussmodell der geschlossenen (li.) und der offenen (re.) Prothese, Abbildungen mit freundlicher Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California

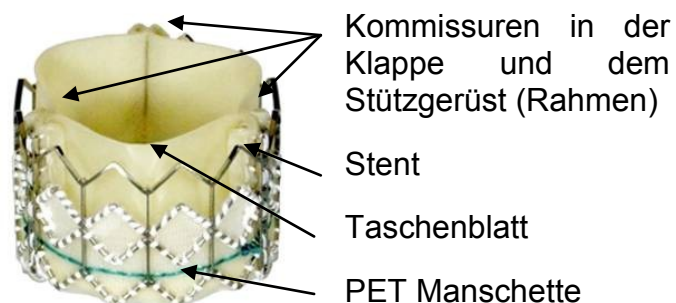


Abbildung 12: Edwards – Aortenklappenprothese, Abbildung mit freundlicher Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California

#### 2.4.1 Vorbereitung der Prothese

Da die ballonexpandierbare Klappenprothese im entfalteten Zustand ausgeliefert wird, muss die Klappe vor der Implantation mit einem speziellen Kompressionsgerät ("Crimper", Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California, Abb. 13) auf den Ballonkatheter zusammengefaltet werden. Der Ballonkatheter befindet sich für die spätere Implantation bereits im steuerbaren Führungskatheter (Retroflex Kathetersystem, Firma Edwards, Irvine, California, Abb.14 rechts). Zunächst wird der aus dem Führungskatheter nach distal hervorragende Ballonkatheter (23mm Durchmesser und 30mm Länge für die 23mm-Klappe sowie 26mm Durchmesser und 30mm Länge für die 26mm-Klappe) in die Öffnung des Kompressionsgerätes (Abb. 13) platziert. Bei richtiger Lage des Ballonkatheters wird die Klappenprothese auf den Katheter komprimiert (gecrimpt). Zur Testung, ob die richtige Größe erreicht ist, wird der Ballonkatheter mit Prothese (Abb.14 links) durch eine Testöffnung an der Seite des Kompressionsgerätes (Abb.13)

geschoben. Der Ballonkatheter mit der komprimierten Klappe kann im nächsten Schritt zurück in das Lumen des steuerbaren Katheters (Abb. 14 rechts) gezogen werden und ist bereit für die Implantation.



Abbildung 13: Manuelles Kompressionsgerät

Das distale Ende des steuerbaren Katheters lässt sich zur Passage des Aortenbogens in der Biegung bis 120 Grad flektieren. Die Steuerung befindet sich am proximalen Ende des Katheters und erfolgt durch Drehung des Handgriffes. Hierdurch erlaubt der steuerbare Katheter die Passage des rigiden Aortenbogens und ermöglicht unter fluoroskopischer und angiographischer Kontrolle die Platzierung innerhalb der nativen Aortenklappe.

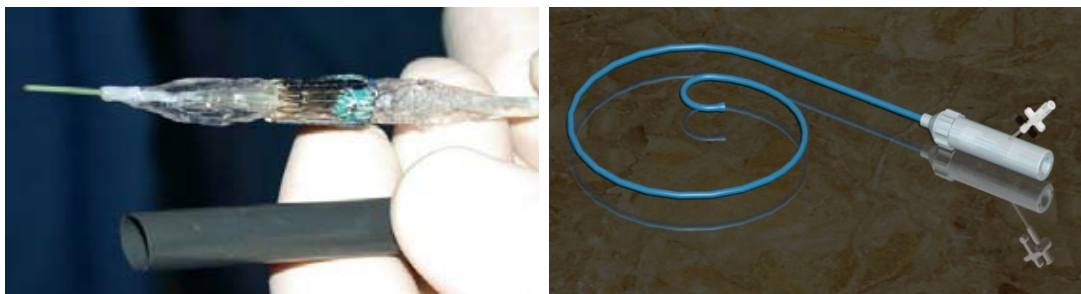


Abbildung 14: Ballonkatheter mit montierter Klappe (li.) und steuerbarer Katheter (re.), Abbildungen mit freundlicher Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California

#### **2.4.2 Durchführung der Implantation**

Die kathetergeführte Aortenklappenimplantation wird in einem Hybrid-Operationsraum (Abb. 15) durchgeführt. In diesem Saal ist sowohl ein Herzkathetermessplatz mit Durchleuchtungsanlage als auch ein voll ausgestatteter Operationssaal (mit laminarem Airflow etc.) integriert. So kann im Notfall innerhalb kürzester Zeit zur offenen Operation gewechselt werden.

Zur Überwachung des Patienten werden nichtinvasive (3-Kanal-EKG und Sauerstoffsättigung) sowie invasive Methoden (hämodynamische Kontrolle über einen Swan-Ganz-Katheter transjugulär und einen A.radialis-Katheter) angewandt.



Abbildung 15: Hybrid-Operationssaal (Synthese aus Herzkatheterlabor und Operationssaal) im Westdeutschen Herzzentrum Essen

Die Patienten werden während der Intervention heparinisiert. Als adequate Antikoagulation wird eine Activated Clotting Time (ACT) von >250 Sekunden angesehen. Die Kontrolle und medikamentöse Einstellung dieser Parameter sowie die Einleitung und Aufrechterhaltung der Analgosedierung bzw. Intubationsnarkose wird von der Anästhesie gewährleistet. Darüberhinaus steht ein Echokardiographiegerät bereit, um die ordnungsgemäße Implantation der Prothese sowie die Ventrikelfunktion transthorakal bzw. transösophageal überprüfen zu können.

Nach Punktion wird in jede Femoralarterie über die modifizierte Seldinger Technik (Vorderwandpunktion) eine 6 French (2mm Innendurchmesser) Schleuse eingeführt. In die für den späteren Eingriff vorgesehene Femoralarterie werden drei Perclose Proglide Verschluss-Systeme vorgelegt. Die genaue Beschreibung

des interventionellen Verschlusssystems erfolgt in einem separaten Kapitel (Kapitel 3.6.1).

Für die Intervention wird die rechte Femoralarterie bevorzugt, wenn es die Gefäßverhältnisse auf dieser Seite zulassen. Aus diesem Grunde wird vor jeder Implantation eine Gefäßcomputertomographie durchgeführt. Abbildung 16 zeigt unterschiedliche Gefäßverhältnisse. Ein Mindestgefäßdurchmesser der Arteria femoralis communis von 8 mm wird für die Implantation der ballonexpandierbaren 23mm- und 26mm- Aortenklappenprothese gefordert.

Kontralateral zur späteren Interventionsseite wird zusätzlich eine venöse 7 F (French, 2,33 mm Innendurchmesser) Schleuse in die Femoralvene platziert. Diese ist für die rechtsventrikuläre Katheterisierung und das anschließende Einschwemmen eines passageren Schrittmachers in den rechtsventrikulären Apex zur schnellen, rechtsventrikulären Stimulation während Valvuloplastie und Klappenimplantation notwendig.

Auf der gleichen Seite wird durch den arteriellen Zugang ein 6 French Pigtailkatheter über einen geraden 0,035'' Standarddraht (150cm, Firma: Cordis) eingeführt und zur kontralateralen Seite vorgeschoben, um die Katheterisierung der Gegenseite angiographisch zu kontrollieren. Dort führt der Untersucher zur Klappenpassage einen Amplatz 1-Katheter mit einem geraden 0,035'' Standarddraht (150 cm, Firma: Cordis) über die Aortenklappenstenose in den linken Ventrikel. Die Katheterisierung mittels Amplatz 1-Katheter ist nötig, da mit diesem die Verengung an der linksventrikulären Taschenklappe besser überwunden werden kann. Dieser bietet eine exakte Steuerung des Drahtes; die Klappe kann so vorsichtig „abgetastet“ und überwunden werden. Dabei ist darauf zu achten, dass der Draht vorsichtig und nicht zu weit in den linken Ventrikel vorgeführt wird, um eine Perforation zu vermeiden.

Zur besseren Orientierung in der Klappenebene kann eine Aortographie durchgeführt werden. Der kurze Standarddraht wird anschließend durch einen langen 0,035'' Draht (230 cm, J-Tip, Amplatz) ersetzt und darüber ein Pigtail-Katheter in den linken Ventrikel eingewechselt. Der andere Pigtail-Katheter (über den zur Interventionsseite kontralateralen Zugang) wird in der Aorta ascendenz platziert. Über beide Katheter wird der Blutdruck simultan erfasst (Abb.17).



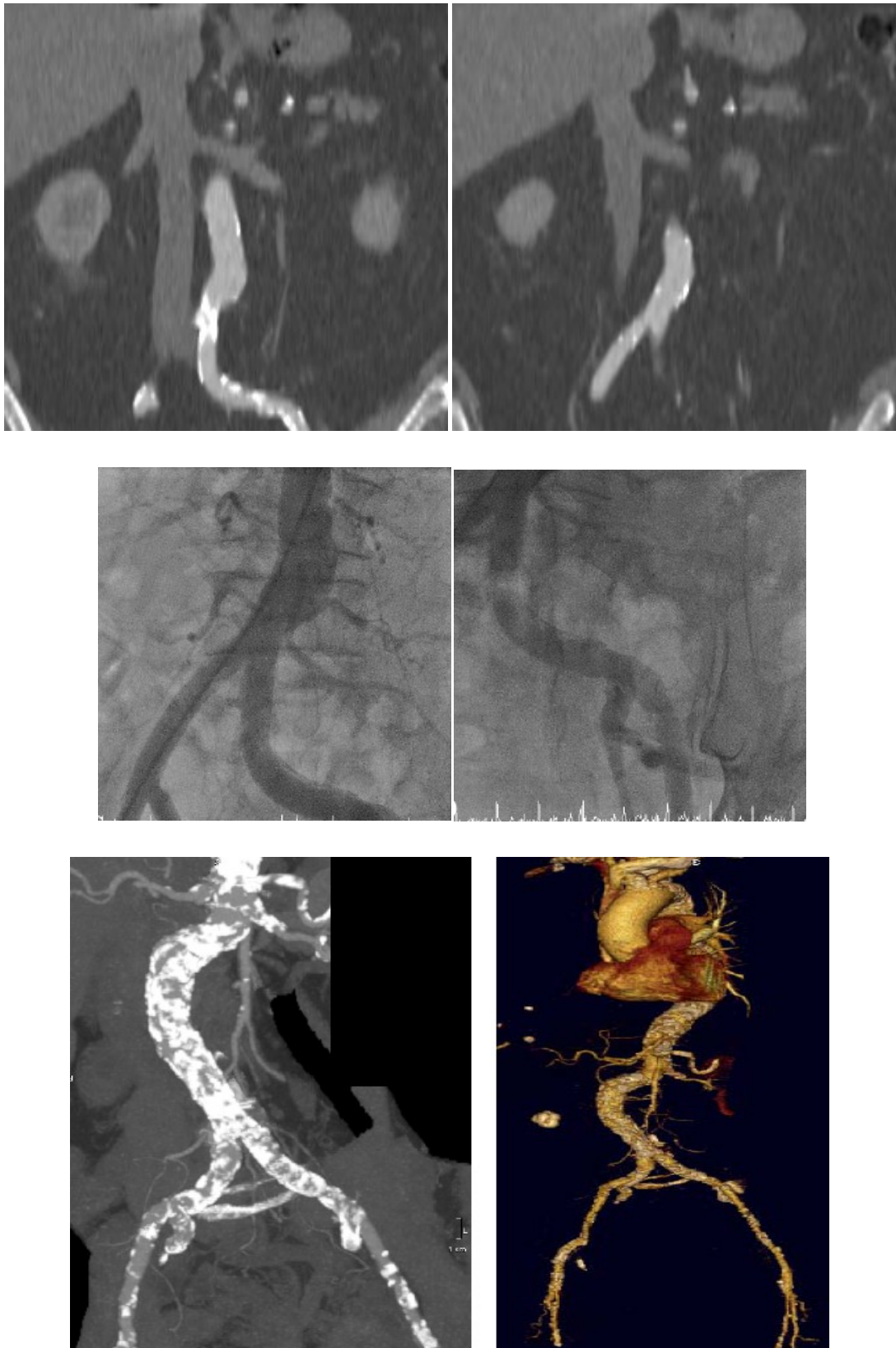


Abbildung 16: Gefäß-Computertomographie (oben) und Becken-Bein-Angiographie (mitte) mit ausreichendem Gefäßkaliber; Gefäß-Computertomographie mit 3D-Rekonstruktion (unten) bei einer für den transfemoralen Zugang wegen Verkalkung und starker Krümmung ungeeigneten Gefäßanatomie



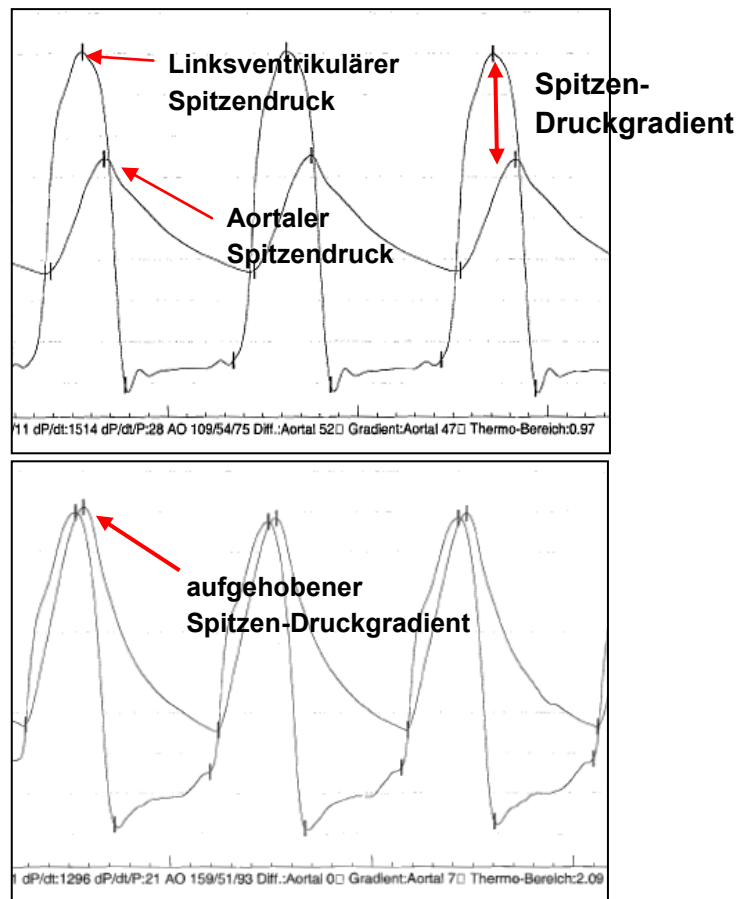


Abbildung 17: Druckkurve vor (links) und nach (rechts) Implantation

Aus den Druckkurven ist der Blutdruckgradient zu entnehmen und nach der Gorlin-Formel die Klappenöffnungsfläche (KÖF) zu berechnen (Gorlin und Gorlin 1951):

$$\frac{\frac{\text{HZV}}{\text{systolische Ejektionszeit} \times \text{HF}}}{44,3 \times \sqrt{\text{mittler Aortengradient}}} = \text{KÖF}$$

Das Herzzeitvolumen, welches für die Berechnung der Klappenöffnungsfläche zusätzlich nötig ist, wird über den Pulmonalkatheter (Swan-Ganz-Katheter, transjugulär) mittels Thermodilutionsmethode von der Anästhesie bestimmt.

Vor der eigentlichen Prothesenimplantation wird eine Aortenklappenvalvuloplastie (BAV) durchgeführt. Dieses Vorgehen dehnt die verkalkte Klappe vor und erleichtert die Passage derselben mit dem großkalibrigen Kathetersystem. Für die BAV wird der lange 0,035'' Draht (230 cm, J-Tip, Firma: Amplatz) über den Pigtailkatheter durch einen langen steifen Draht (230 cm, super stiff, J-Tip, Firma:

Amplatz) ersetzt und mit einer Schlaufe im linken Ventrikel platziert. Nach dem Wechsel der arteriellen Schleuse von 6 auf 14 F (4,66mm) kann der BAV-Katheter (Ballon: je nach Prothesengröße 22 oder 25mm Durchmesser, 3 cm Länge, Firma: ZMed) eingeführt werden.

Vor Platzierung des Ballons mittig im kalzifizierten Annulus erfolgt ein Test der rechtsventrikulären Stimulation (Webb et al. 2006). Ziel ist es, den systolischen Aortendruck unter 40 mm Hg zu senken; dazu sind in der Regel Stimulationsfrequenzen zwischen 180 und 220 min<sup>-1</sup> nötig. Der Ballonkatheter wird bis zum nativen Klappenring vorgeschoben und unter rechtsventrikulärer Schrittmacherstimulation (rapid pacing) mit niedrig konzentriertem Kontrastmittel (Kontrastmittel : 0,9% NaCl = 1 : 3) insuffliert. Der gefüllte und dadurch unter Röntgen-Durchleuchtung sichtbare Ballon drückt die Klappentaschen an die Aortenwand und dehnt sie auf. Das rapid pacing hat den Zweck, den transvalvulären Blutfluss zu minimieren und damit eine stabile Position des Ballons zu ermöglichen.

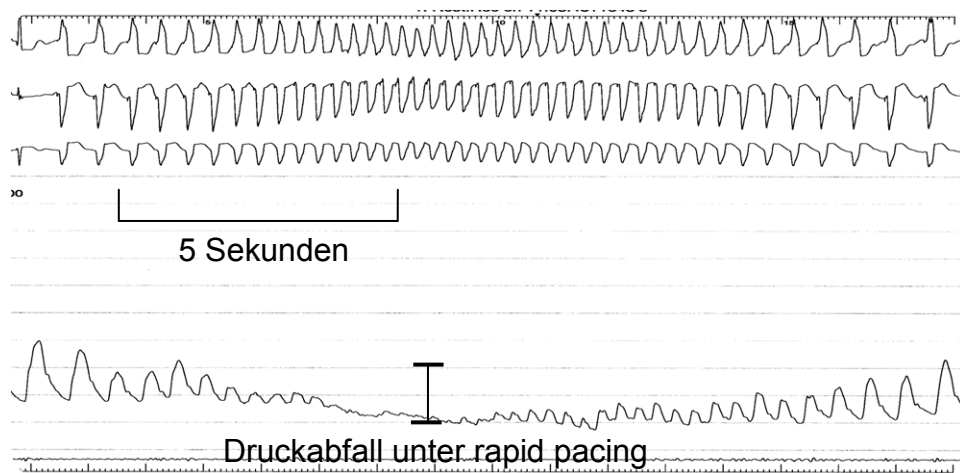


Abbildung 18: Druckkurve unter rapid pacing

Die arterielle Druckkurve unter rapid pacing ist auf Abbildung 18 (oben drei EKG-Ableitungen und unten die arterielle Druckkurve) aufgetragen. Dabei ist von besonderer Bedeutung, dass der Ballon erst insuffliert wird, wenn der aortale Blutdruck unter 40 mmHG fällt. Ansonsten würde der gefüllte Ballon mit großer Kraft nach distal gedrückt. Aus diesem Grund sind während der BAV sowie der späteren Klappenimplantation klare Kommandos durch den Operateur entscheidend. Diese richten sich zum einen an die Person, die den Schrittmacher

bedient (z.B. „Pacing Start“, „Pacing Stop“), zum anderen an den Tischassistenten, der den Valvuloplastieballon insuffliert und desuffliert (z.B. „Ballon jetzt“, „Ballon weg“). Der Operateur platziert den Ballon in der Klappe, gibt das Kommando für den Beginn der Schrittmacherstimulation und bei Erreichen des Zieldrucks von unter 40 mm Hg das Kommando zur Balloninsufflation. Bei der Ballonaufdehnung hält er den Ballonkatheter durch dosierten Gegendruck in Position. Sobald der Ballon voll insuffliert ist, kann er zügig wieder desuffliert werden. Wenn die Aufdehnung der Stenose nicht vollständig gelingt, wird diese Prozedur wiederholt. Zur Sicherheit ist ein automatische Defibrillator während der gesamten Intervention funktionsbereit. Nach erfolgreicher Valvuloplastie wird der Katheter entfernt, der Führungsdraht verbleibt im linken Ventrikel.

Um die Aortenklappenprothese einzuführen, ist es notwendig den arteriellen Zugang zu vergrößern. Dies wird über den liegenden Draht mit speziellen, hydrophil beschichteten Dilatatoren (16F, 18F, 20F, 22F, Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California) bewerkstelligt, bis die 22 bzw. 24 F Einführungs-Schleuse (22F für die 23mm- und 24F für die 26mm-Prothese, Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California) eingeführt werden kann. Der auf einem separaten Tisch steril vorbereitete Führungskatheter (siehe Kapitel 2.4.1) wird einschließlich der auf den Ballonkatheter montierten Prothese über die Einführschleuse entlang dem liegenden Draht in die Femoralarterie vorgeschoben. Über die A. iliaca externa und communis sowie die Aorta abdominalis und thoracica wird der Aortenbogen erreicht (Abb. 20). Bei der Passage des Aortenbogens sollte der Katheter die Gefäßwand möglichst wenig tangieren, um Kalkembolien oder Gefäßschäden zu verhindern. Daher ist der Katheter am distalen Ende in der Biegung verstellbar. Der Untersucher ändert durch Drehung des Handgriffes die Biegung des Katheters, passiert dadurch den Aortenbogen besser und erzielt eine genauere Positionierung im nativen Klappenanulus (Abb.19).

Nach Erreichen der Aorta ascendens wird der Ballonkatheter mit montierter Prothese über das distale Ende des flexiblen Katheters hinaus bis in Aortenklappenposition vorgeschoben. Unter Röntgendurchleuchtung sollte die Prothese so platziert werden, dass der Länge nach zwei Drittel im linken Ventrikel und ein Drittel in der Aorta liegen (Abb.21). Trennlinie ist die Ebene des nativen

Aortenklappenanulus. Diese Positionierung beugt einer Migration der Prothese nach distal durch den transvalvulären Blutfluss vor.

Nachdem das rapid pacing gestartet wurde, wird zur besseren Kontrolle der Prothesenlage Kontrastmittel in die Aortenwurzel injiziert. Sobald bei optimaler Prothesenlage der arterielle Blutdruck über der Klappe unter rapid pacing 40 mmHg unterschreitet (Abb. 18), wird die Prothese durch Balloninsufflation entfaltet (Abb.22). Dabei ist die Befolgung der bei der Valvuloplastie genannten Kommandos essentiell, um eine exakte Implantation zu ermöglichen.

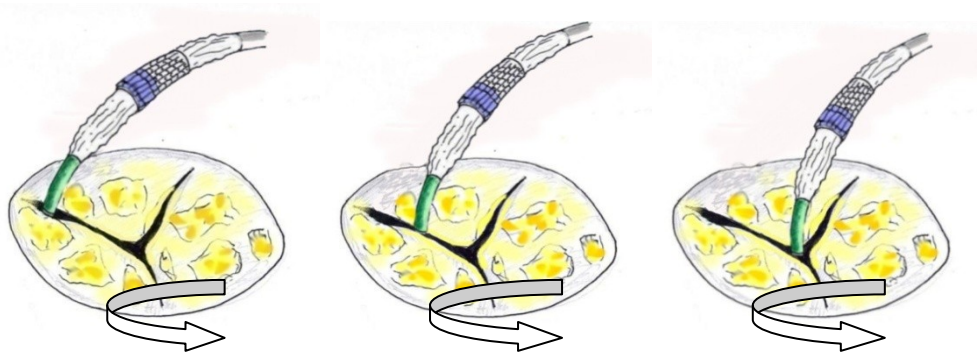
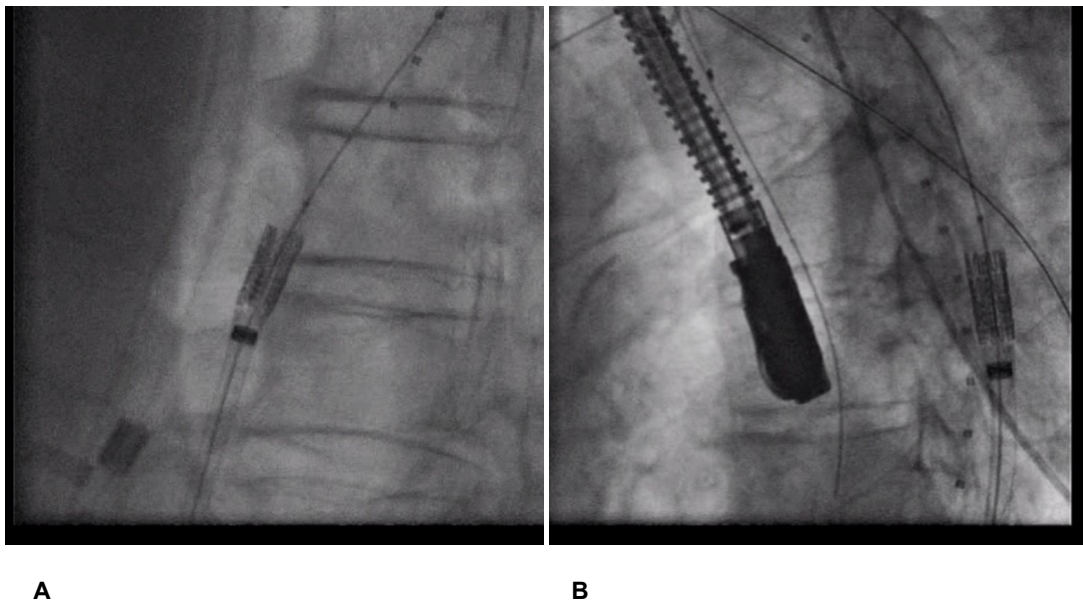
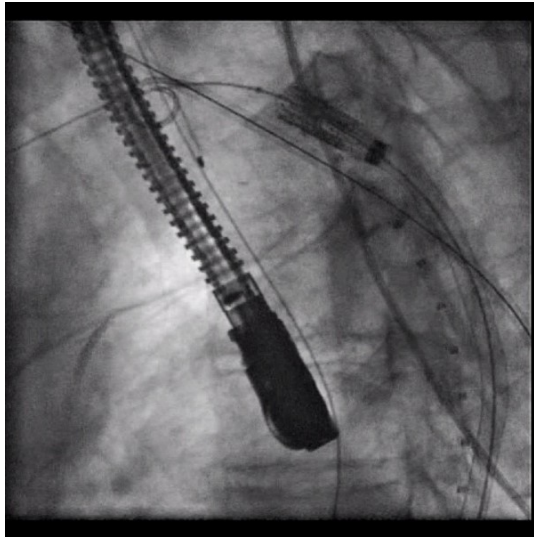
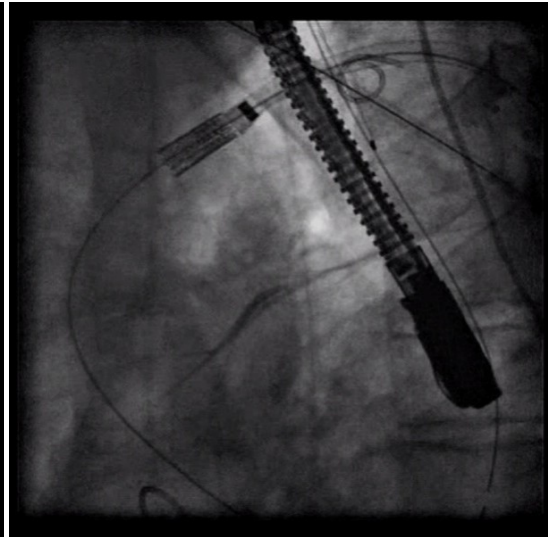


Abbildung 19: Einstellungen des flexiblen Führungskatheters in der Klappenebene, Zeichnung mit freundlicher Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California

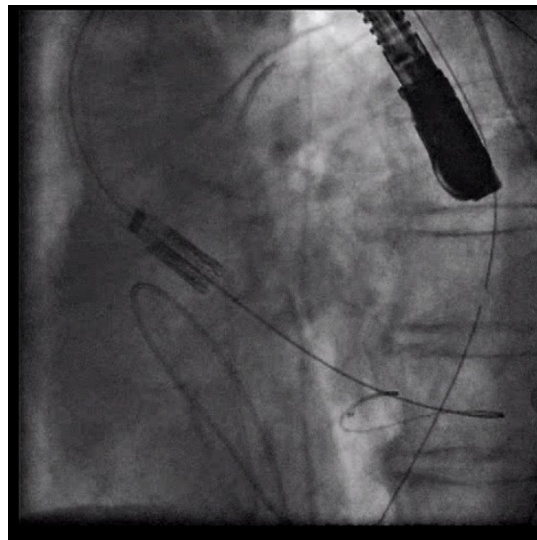




C



D



E

Abbildung 20: (A-E) Unter Durchleuchtung Vorschub des Katheters mit Prothese durch Aorta abdominalis (A), Aorta thoracalis (B), Arcus aortae (C, D) und Aorta ascendens (E)

Nach erfolgreicher Implantation wird der Ballon desuffliert, das rapid pacing beendet und der Ballonkatheter zurück in den flexiblen Katheter gezogen. Diese werden nachfolgend gemeinsam unter Durchleuchtung entfernt. Anschließend werden mit einem diagnostischen Pigtailkatheter die Aortenwurzel und die Koronarien mit einem Angiogramm dargestellt, so dass eine eventuelle Klappeninsuffizienz sowie ein regelrechter Fluss durch die Koronarien festgestellt werden können. Desweiteren wird der Druckgradient über der Klappe gemessen und mithilfe der Gorlin Formel die Klappenöffnungsfläche bestimmt.

Distales Ende des  
Führungskatheters

Ballonkatheter mit  
montierter Prothese  
im nativen  
Aortenklappenanul-  
us

Transösophageale  
Ultraschallsonde

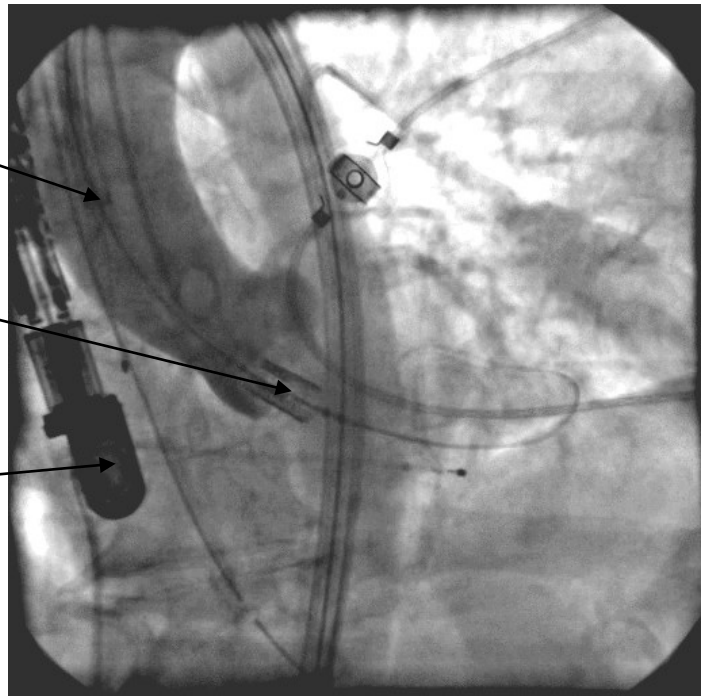


Abbildung 21: Aortographie vor Implantation

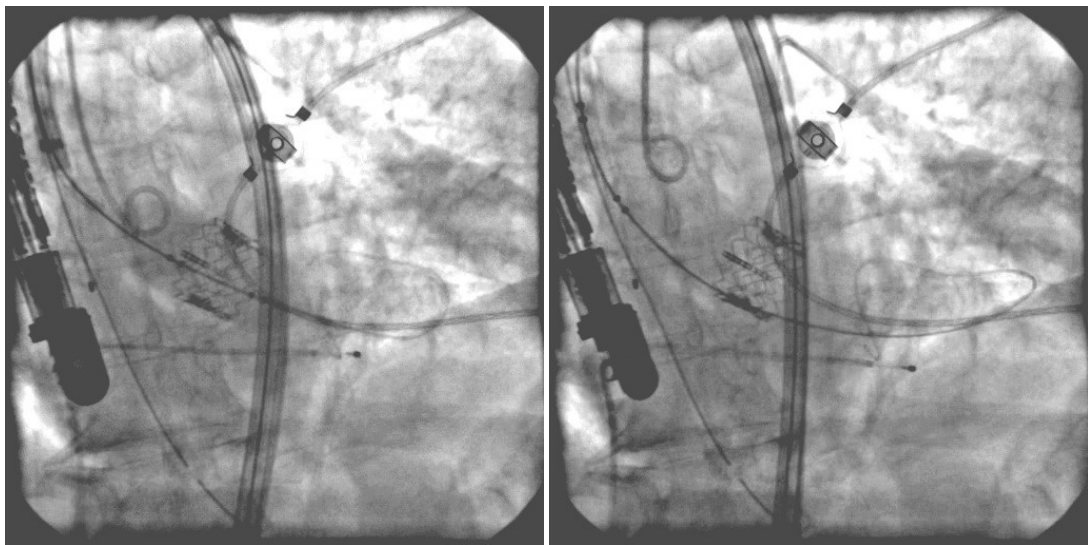


Abbildung 22: Implantation mit dilatiertem Ballon (li.), nach Implantation (re.)

Wenn die aktivierte Gerinnungszeit (ACT) unter 150 Sekunden fällt, können der Katheter und die arterielle Schleuse auf der Interventionsseite entfernt werden. Mit Hilfe der vorgelegten Perclose Systeme wird die Punktionsstelle verschlossen. Durch die kontralaterale arterielle Schleuse wird ein Pigtailkatheter zur angiographischen Darstellung der Becken- und Bein Gefäße eingeführt, um Dissektionen oder Stenosen auszuschließen. Nach Entfernung der verbliebenen venösen und arteriellen Schleusen kann der Patient anschließend für 24 Stunden zur Überwachung auf die Intensivstation verlegt werden.

## **2.5 Untersuchungsmethoden**

Im Folgenden werden die wichtigsten Untersuchungsmethoden vorgestellt. Auf standardisierte Verfahren wird in gebotener Kürze eingegangen.

### **2.5.1 Echokardiographie TTE/TEE**

Die transthorakale Echokardiographie gilt als die wichtigste Untersuchungsmethode zur funktionellen und strukturellen Untersuchung der nativen Aortenklappe bzw. der Aortenklappenprothese. Zusätzlich wird vor der Aortenklappenimplantation eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Beide Methoden wurden bereits in Kapitel 1.2.4.2 erörtert.

### **2.5.2 EuroSCORE**

Das Operationsrisiko bei herzchirurgischen Eingriffen steigt mit der Anzahl und Schwere der zugrunde liegenden Begleiterkrankungen. Der EuroSCORE gewichtet diese Begleiterkrankungen und errechnet das Risiko, bei einer geplanten herzchirurgischen Operation zu versterben. Nach seiner Erstbeschreibung im Jahr 1999 greift der EuroSCORE auf ein Patientenkollektiv von 19 030 Patienten zurück (Roques et al. 1999).

In den Score gehen patientenbezogene, herzspezifische und mit der geplanten Operation assoziierte Faktoren ein. Zu den Patientenfaktoren zählen Alter ( $>60$ ), Geschlecht ( $w > m$ ), COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease nach GOLD [Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease]  $\geq$  Grad II), Serumkreatinin ( $>200 \mu\text{mol/l}$ ), neurologische Defizite, herzchirurgischer Eingriff in der Anamnese und ein aktuell kritischer Gesundheitszustand. Instabile Angina pectoris unter Nitratmedikation, reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ( $EF < 50\%$ ), Pulmonalarterienhochdruck ( $>60 \text{ mmHg}$ ) und Myokardinfarkt in den letzten 90 Tagen gehören zu der Gruppe der herzspezifischen Faktoren. Die operationsassoziierten Faktoren schließen ein: Notfallindikation, nicht auf die Koronargefäße beschränkter Eingriff, Operation an der thorakalen Aorta und eine Operation bei septalem Riss nach Myokardinfarkt.

Anfangs wurden diese Faktoren additiv zu einem Gesamtrisiko errechnet. Dieser additive EuroSCORE unterschätzt jedoch das Operationsrisiko bei Hochrisiko-Patienten. 2003 veröffentlichten Roques und Nashef den logistischen EuroSCORE, der diesem Umstand Rechnung trägt. Der logistische EuroSCORE ge-

hört heute zum klinischen Standard in der Berechnung des Operationsrisikos vor herzchirurgischen Eingriffen. In dieser Arbeit wird ausschließlich die logistische Version verwendet. Ein Online-EuroSCORE-Rechner ist unter [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org) zu finden. Eine Beispielberechnung wird in Abbildung 23 exemplarisch dargestellt:


<b>Patient Name</b> <b>Date of Birth</b> <b>01. Jan 30</b> <b>Patient number</b>		<b>Date</b> <b>Surgeon</b>	
<b>Operation</b> <i>transfemorale Aortenklappenimplantation</i>			
		<b>Additive EuroSCORE</b> $\Phi$	<b>Logistic EuroSCORE</b> $\beta_i X_i$
<b>Patient Factors</b>			
Age	<b>79yr</b>	<b>4</b>	<b>1,407193598</b>
Sex	<input checked="" type="checkbox"/> Female	<b>1</b>	<b>0,3304052</b>
Chronic pulmonary disease	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<b>1</b>	<b>0,4931341</b>
Extracardiac arteriopathy	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<b>2</b>	<b>0,6558917</b>
Neurological dysfunction	<input type="checkbox"/> Yes		
Previous cardiac surgery	<input type="checkbox"/> Yes		
Serum creatinine >200 µmol/ L	<input type="checkbox"/> Yes		
Active endocarditis	<input type="checkbox"/> Yes		
Critical preoperative state	<input type="checkbox"/> Yes		
<b>Cardiac Factors</b>			
Unstable angina	<input type="checkbox"/> Yes		
LV dysfunction moderate or LVEF 30-50%	<input checked="" type="checkbox"/> Moderate	<b>1</b>	<b>0,4191643</b>
Lv dysfunction poor or LVEF<30	<input type="checkbox"/> Poor		
Recent myocardial infarct	<input type="checkbox"/> Yes		
Pulmonary hypertension	<input type="checkbox"/> Yes		
<b>Operation Factors</b>			
Emergency	<input type="checkbox"/> Yes		
Other than isolated CABG	<input checked="" type="checkbox"/> Yes	<b>2</b>	<b>0,5420364</b>
Surgery on thoracic aorta	<input type="checkbox"/> Yes		
Postinfarct septal rupture	<input type="checkbox"/> Yes		
 <b>EuroSCORE</b>		$\Sigma \Phi$	$e^{(-4.789594 + \Sigma \beta_i X_i)} / 1 + e^{(-4.789594 + \Sigma \beta_i X_i)}$
Downloaded from <a href="http://euroscore.org">http://euroscore.org</a>		<b>11</b>	<b>28,05%</b>

Abbildung 23: EuroSCORE Berechnung für eine 79 jährige Patientin, Quelle: [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org)

### 2.5.3 CCS (Canadian Cardiovascular Society) - Klassifikation

Zur Einteilung der Angina pectoris Symptomatik verwenden wir die Klassifikation der Canadian Cardiovascular Society (CCS), welche im Jahr 1976 erstmalig veröffentlicht wurde (Campeau 1976; Campeau 2002). Hierbei handelt es sich um folgende Einteilung:

**CCS 0:** Keine Angina pectoris, auch nicht bei stärkster körperlicher Belastung

**CCS 1:** Angina pectoris nur bei sehr starker körperlicher Belastung



**CCS 2:** Angina pectoris bei mäßiger körperlicher Belastung

**CCS 3:** Angina pectoris bei normalen täglichen Aktivitäten

**CCS 4:** Angina pectoris bei jeder körperlichen Belastung oder bereits in Ruhe.

#### **2.5.4 NYHA (New York Heart Association) - Klassifikation**

Zur Einteilung der Herzinsuffizienz stellt die NYHA-Klassifikation (New York Heart Association) den Goldstandard dar. Aus den Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Hoppe 2005) übernehmen wir folgende funktionelle Klassifizierung:

**NYHA I:** Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

**NYHA II:** Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

**NYHA III:** Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.

**NYHA IV:** Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe.

#### **2.5.5 NIH Stroke Scale**

Die vom National Institute of Health (NIH) entwickelte Stroke Skala beinhaltet eine standardisierte neurologische Untersuchung, um neurologischen Defizite nach apoplektischem Insult zu quantifizieren. In elf Kategorien wird der neurologische Status des Patienten untersucht. Der NIH Stroke Scale korreliert mit Infarktgröße, Gehirndurchblutung und funktioneller Prognose (Odderson 1999).

#### **2.5.6 Lebensqualität – Fragebogen**

Zur Erfassung der subjektiven Lebensqualität der Patienten stellten wir vor Implantation und zu den Kontrolluntersuchungen je eine Frage zum Gesundheitszustand sowie zur Mobilität im Alltag. Hierbei waren mehrere Antwortmöglichkeiten vorgegeben. Beide Fragen sind dem Euro-Quality-of-Life Fragebogen (EuroQol-Group

1990) entnommen. Der genaue Wortlaut der Fragen ist im Zusammenhang mit der Auswertung in Kapitel 3.5.5 wiedergegeben.

### 2.5.7 Zeitlicher Ablauf der Untersuchung

Zur Evaluation der hämodynamischen und klinischen Ergebnisse der Aortenklappenprothese bestand die Notwendigkeit, jeden Einzelnen der in die Untersuchung eingeschlossenen Patienten vor und nach Intervention regelmäßig einer gründlichen Untersuchung zu unterziehen. Die Untersuchungen fanden jeweils vor und nach Intervention sowie sieben Tage, drei Monate und sechs Monate nach Klappenimplantation statt. Eine Übersicht über die tatsächliche Nachverfolgungsquote gibt Abbildung 24.

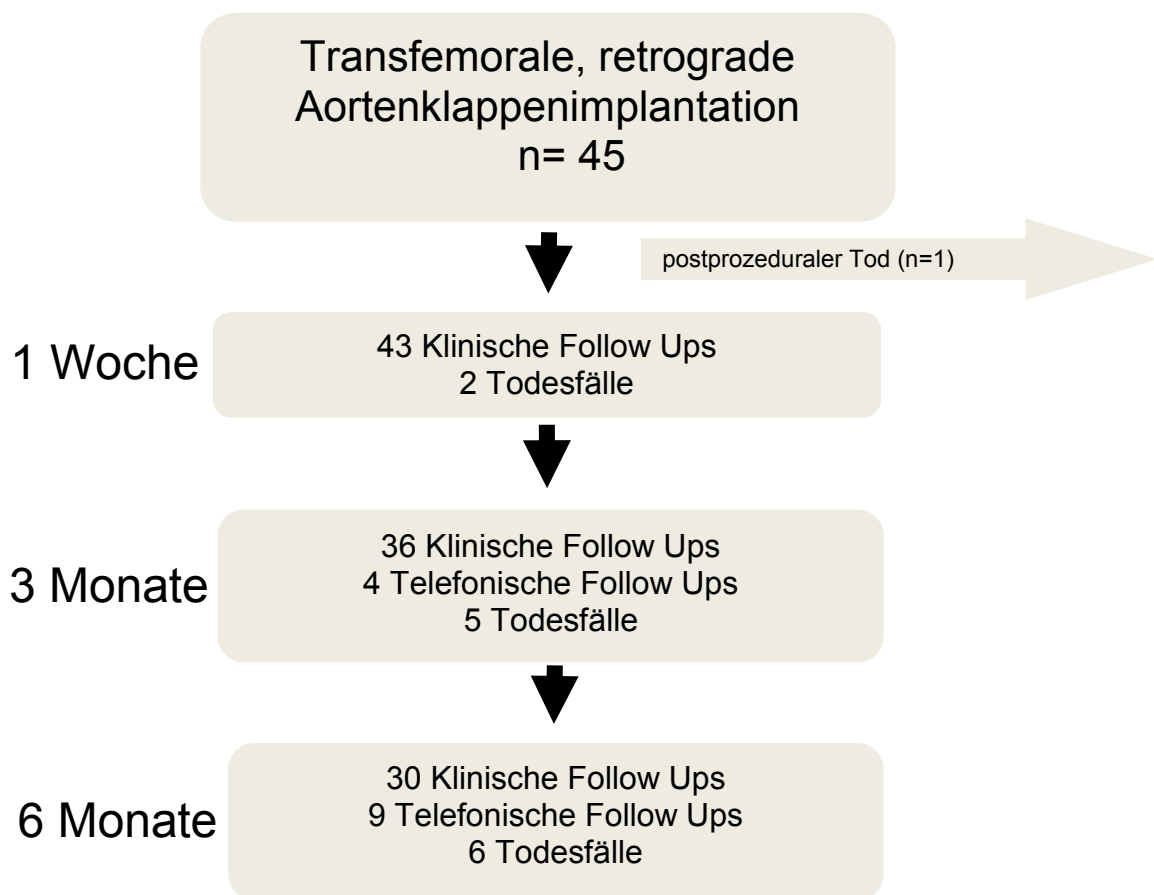


Abbildung 24: Flussdiagramm zur Darstellung der Nachbeobachtung der Patienten nach TAVI

## **2.6 Zustimmung der Ethikkommission**

Die Untersuchung der an einer klinischen Studie (REVIVE, PARTNER-EU und SOURCE) teilnehmenden Patienten befolgte die Empfehlungen der Deklaration von Helsinki der World Medical Association (WMA 2008) zur Durchführung von biomedizinischer Forschung. Sowohl die Einwilligung der zuständigen Ethikkommission zur Durchführung der Untersuchungen als auch die Zustimmung jedes einzelnen Patienten zur Teilnahme an der Studie lagen vor.

Die Patienten wurden über das Ziel, die Dauer und den Ablauf der Studie informiert; darüber hinaus wurden sie aufgeklärt über Eigenschaften und mögliche Risiken der Edwards Bioprothese sowie über die Möglichkeit, nicht an der Studie teilzunehmen, ohne negative Auswirkungen auf die Betreuung durch den behandelnden Arzt befürchten zu müssen.

Seit der Zertifizierung der Prothese und damit der kommerziellen Nutzung derselben gelten für den Einsatz die Richtlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (Vahanian et al. 2008).

## **2.7 Statistik**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse entsprechend ihrer Skalierung deskriptiv ausgewertet und grafisch dargestellt. Die Unterschiede metrischer und nicht normalverteilter Daten wurden bei zwei Stichproben mit dem Mann-Whitney-U-Test überprüft. Handelte es sich um verbundene (abhängige) Stichproben, benutzten wir den Wilcoxon- bzw. bei mehr als zwei Stichproben den Friedmann-Test. Bei metrischen und normalverteilten Daten wendeten wir den t-Test an.

Zum Vergleich nominaler (kategorialer) Daten wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Zeitliche Verläufe wurden mit nichtparametrischen Analysen longitudinaler Daten (Brunner) beurteilt.

Für die Einschätzung der prognostischen Aussagekraft verschiedener Parameter vor Implantation auf die Überlebenswahrscheinlichkeit benutzten wir die univariate Cox-Regression (Cox proportional hazards regression models). Jene Parameter, die in der univariaten Analyse eine statistische Signifikanz aufwiesen, führten wir in verschiedenen Kombinationen einer multivariaten Cox Regressionsanalyse zu. Die Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten einschließlich Konfidenz-

intervallen erfolgte mittels Kaplan-Meier-Analyse; der Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen wurde mit dem log-rank-Test überprüft.

Als statistisch signifikant ( \* ) bzw. hoch signifikant ( \*\* ) bezeichneten wir p-Werte  $\leq 0,05$  bzw.  $\leq 0,01$ . Bestätigte sich die Nullhypothese kennzeichneten wir die Ergebnisse als nicht signifikant (ns). Alle Ergebnisse sind explorativ zu betrachten.

Für die Berechnungen verwendeten wir die Softwarepakete SPSS 13.0 und SAS 9.1. Die Datenerfassung erfolgte mit Excel 2007.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Das mittlere Alter der 45 Patienten am Tag der Implantation der kathetergeführten Edwards™-Aortenklappen- Bioprothese betrug  $79 \pm 5$  Jahre (Spannweite: 67-88 Jahre); 44% der Patienten sind männlich. Der durchschnittliche EuroSCORE der Patienten liegt bei  $20,8 \pm 11,6$  % (♀: 18,8%; ♂: 23,3%, Tabelle III im Anhang). Der NYHA-Status wird präinterventionell im Median mit NYHA III ermittelt (Spannweite: II-IV). Tabelle I (Anhang) gibt die allgemeinen präinterventionellen, Tabelle II (Anhang) die kardialen präinterventionellen Daten wieder.

#### **3.2 Implantation der Aortenklappenprothese**

Bei allen 45 Patienten verlief die kathetergestützte Aortenklappenimplantation mit der Edwards-Prothese erfolgreich. Eine Notwendigkeit zur offenen Klappenersatz-Operation bestand bei keinem der Patienten. Die Prothese wurde bei sechs Patienten (13%) aufgrund von Regurgitationen nachdilatiert. 23 Patienten erhielten eine Intubationsnarkose und 22 Patienten eine Analgosedierung. Die Interventionsdauer (Schnitt zu Naht) betrug im Mittel  $2:22 \pm 0:47$  Stunden. Es wurden durchschnittlich  $273 \pm 101$  ml Kontrastmittel benötigt (Tabelle IV, Anhang).

#### **3.3 Primäre Endpunkte: 30-Tages-, 6-Monats-Mortalität und Ein-Jahres-Überlebens-Wahrscheinlichkeit nach TAVI**

Die 30-Tages-Mortalität beträgt für unser Patientenkollektiv 8,8%. Nach sechs Monaten sind 13,3% unserer Patienten verstorben (Tab.V, Anhang). Zwölf Monate nach Aortenklappenintervention liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier bei 77% [95% KI, 64%; 90%] (Abb.I, Anhang).

Zur Abschätzung der Bedeutung der NYHA-Klassifikation vor Implantation auf die Überlebenswahrscheinlichkeit, wurde die Kohorte in zwei Gruppen eingeteilt. Wir stellten hierzu Patienten mit NYHA IV (n=10) jenen mit NYHA  $\leq$  III (n=35) gegenüber. Für NYHA-Klasse IV ergibt sich nach Kaplan-Meier eine 1-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 50% [95% KI, 19%; 81%] (Abb.II, Anhang). Für Patienten mit NYHA  $\leq$  III errechnet sich dagegen eine Wahrscheinlichkeit von 84% [95% KI, 70%; 98%] für zwölf Monate (Abb. II, Anhang). Die Überlebenswahrscheinlichkeiten beider Gruppen sind hoch signifikant voneinander getrennt ( $p=0,001$ ). Es bestätigt sich mit dem log-Rank Test, dass eine höhere NYHA Klas-

sifizierung signifikant mit einer niedrigeren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht ( $p=0,036$ ).

Für den EuroSCORE und die Sterbewahrscheinlichkeit nach Implantation ergibt sich nach COX-Analyse und folgendem log-rank Test eine positive Abhängigkeit knapp unterhalb der Signifikanzschwelle ( $p= 0,071$ ).

### **3.4 Sekundäre Endpunkte**

#### **3.4.1 Prothesenfunktion**

##### **3.4.1.1 Invasive und nichtinvasive Hämodynamik**

Der mittlere Druckgradient über der Klappe fällt hoch signifikant von  $50 \pm 21$  mmHg vor Prothesenimplantation auf  $7 \pm 6$  mmHg nach der Prozedur (Tab. VI, Anhang). Die KÖF vergrößert sich im Durchschnitt hoch signifikant von  $0,70 \pm 0,24$  cm<sup>2</sup> vor Implantation auf  $1,99 \pm 0,65$  cm<sup>2</sup> (Tab. VI, Anhang). Mit der 23mm Prothese vergrößert sich die KÖF im Mittel auf  $1,68 \pm 0,38$  cm<sup>2</sup>, während die 26mm-Prothese im Mittel  $2,19 \pm 0,71$  cm<sup>2</sup> erreicht. Das HZV verbessert sich signifikant von  $4,21 \pm 1,19$  l/min auf  $4,9 \pm 1,37$  l/min bei nahezu gleichbleibender Herzfrequenz. Sämtliche hämodynamischen Befunde vor und nach Implantation der Prothese werden in Tabelle VI (Anhang) dargestellt.

Die transthorakale echokardiographische Untersuchung der Aortenklappe bestätigt die Ergebnisse der invasiven Druckmessungen während der Katheterintervention. Der mittlere Druckgradient nimmt von  $49 \pm 18$  mmHg präinterventionell auf  $13 \pm 6$  mmHg sieben Tage nach Intervention hoch signifikant ab und bleibt über den Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten auf konstantem Niveau (drei Monate:  $12,78 \pm 5,01$  mmHg; sechs Monate:  $14,58 \pm 7,29$  mmHg; s. Tabelle VII, Anhang). Die Klappenöffnungsfläche verbessert sich hoch signifikant von initial  $0,60 \pm 0,18$  cm<sup>2</sup> auf  $1,52 \pm 0,30$  cm<sup>2</sup> zum Entlassungstermin. Zu den Kontrolluntersuchungen bleiben auch diese Werte konstant (drei Monate:  $1,57 \pm 0,31$  cm<sup>2</sup>; sechs Monate:  $1,44 \pm 0,28$  cm<sup>2</sup>; s. Tabelle VII, Anhang).

##### **3.4.1.2 Aorteninsuffizienz und paravalvuläre Lecks**

Neben der Aufhebung oder Verminderung der flusslimitierenden Stenose ist die suffiziente Schließfähigkeit der Prothese von besonderem Interesse. Die echokardiographische Evaluation der Aortenklappeninsuffizienz stellt Tabelle VIII (An-

hang) in der Übersicht dar. Die Einteilung erfolgte nach der allgemein gebräuchlichen Abstufung in leicht (1), mittel (2) und schwer (3).

Es zeigt sich keine signifikante Veränderung des Insuffizienzgrades im Beobachtungszeitraum (Tab.VIII, Anhang). Die Pressure-Half-Time als Parameter für die Aortenklappeninsuffizienz fällt signifikant von  $474 \pm 119$  ms vor Implantation auf  $406 \pm 156$  ms nach Implantation. Dies entspräche einer Aorteninsuffizienz (AI) Grad II (AI Grad I:  $> 500$ ms, AI Grad II:  $200 - 500$  ms, Grad III:  $< 200$  ms, Buck et al. 2009). Im Nachbeobachtungszeitraum verändern sich die PHT-Werte nicht signifikant und nähern sich dem Ausgangsniveau an. Ein Unterschied für die verschiedenen Klappengrößen konnte nicht festgestellt werden.

Durch Auszählung der paravalvulären und zentralen Insuffizienz-Jets in der trans-thorakalen Echokardiographie wurden die Prothesen-Leckagen ermittelt. Die Leckagenanzahl wurde zudem der Prothesengröße zugeordnet. In Tabelle IX (Anhang) sind diese Werte aufgeschlüsselt: 62 % der Patienten wiesen paravalvuläre Leckagen, 18% eine zentrale Leckage auf; Patienten mit der kleineren 23mm Prothese wiesen tendenziell häufiger paravalvuläre Leckagen und wesentlich seltener (0 - 8%) zentrale Leckagen als die Patienten mit der 26mm Prothese auf.

### **3.4.2 Komplikationen in den ersten sechs Monaten nach Implantation**

Im Folgenden sind die Komplikationen in kardiale, zerebrovaskuläre sowie in vaskuläre Komplikationen aufgeteilt.

#### **Kardiale und zerebrale Komplikationen**

Die Notwendigkeit einer offenen Klappenersatzoperation bestand bei keinem der 45 Patienten. Neben den in Kapitel 3.4.3 behandelten Todesfällen traten folgende Komplikationen auf.

Ein Patient entwickelte Kammerflimmern während der schnellen rechtsventrikulären Schrittmacherstimulation bei der Prothesenpositionierung, welches jedoch erfolgreich defibriert werden konnte. Bei einem weiteren Patienten war nach einer Nachdilatation und folgendem Herzstillstand eine kardiopulmonale Reanimation notwendig, nach der der Sinusrhythmus wieder einsetzte (Tab.X, Anhang).

Bei einem Patienten perforierte der Führungsdraht das linksventrikuläre Myokard und verursachte eine Perikardtamponade. Da eine Perikardpunktion nicht erfolg-

reich war, mußte die Perforation chirurgisch übernäht werden. Der Patient erholte sich gut von diesem Eingriff und konnte nach drei Wochen aus dem Krankenhaus entlassen werden (Tab.X, Anhang).

Bei fünf Patienten (11%) manifestierte sich unmittelbar nach der Prothesenimplantation ein kompletter AV-Block, der mit einem Schrittmacheraggregat therapiert werden musste (Tab.X, Anhang).

Keiner der Patienten zeigte nach der Implantation die Symptomatik eines Schlaganfalles. Diese klinische Beobachtung wurde durch die Ergebnisse des NIH Stroke Scale bestätigt. Mit dem Mini Mental Test wurden nach TAVI zudem die kognitiven Fähigkeiten der Patienten überprüft, die sich ebenfalls nicht veränderten. Diese Tests wurden in den ersten Tagen nach der Implantation durchgeführt. Ein Patient mit persistierendem Foramen ovale entwickelte zwei Wochen nach Entlassung die Symptomatik einer transitorischen ischämischen Attacke (TIA).

### **Vaskuläre Komplikationen**

Bei 14 Patienten (31%) trat eine interventionsbedürftige Gefäßkomplikation auf. Zwölf Komplikationen sind auf das großkalibrige Kathetersystem (22-24 French) zurückzuführen. Die Übrigen wurden durch das nahtbasierte Verschlusssystem verursacht. Bei den ersten drei Patienten wurde das Gefäß chirurgisch freigelegt und verschlossen. Bei den Patienten fünf bis acht erfolgte eine direkte Gefäßpunktion mit anschließendem chirurgischem Gefäßverschluss. Die übrigen 37 Patienten wurden direkt punktiert und erhielten zum Gefäßverschluss ein nahtbasiertes Verschlusssystem.

Bei der Entfernung der 24 French Schleuse trat bei einem Patienten eine Dissektion der Iliakalarterie auf und führte zu einer retroperitonealen Einblutung, die chirurgisch versorgt werden musste. Bei einem zweiten Patienten trat ebenfalls eine retroperitoneale Blutung auf; höchstwahrscheinlich durch eine periinterventionelle Katheterverletzung der Iliakalarterie bedingt. Auch diese Komplikation war nur chirurgisch zu beherrschen (Tab. XI, Anhang).

Darüberhinaus führte bei sechs Patienten eine zugangsassoziierte Gefäßverletzung zur chirurgischen Revision. Es handelte sich zum großen Teil um Dissektionen der Gefäßwand (Tab.XI, Anhang). Vier Patienten konnten durch eine



Stent-implantation bzw. Ballondilatation nach Gefäßverschluss bzw. Dissektion interventionell therapiert werden. Ebenfalls interventionell wurden die beiden verschlussystemassoziierten Gefäßverschlüsse behandelt (Tab. XI, Anhang).

### **3.4.3 Todesfälle in den ersten sechs Monaten nach Implantation**

Vier Patienten verstarben in den ersten 30 Tagen (9%). Ein Patient zeigte kurz nach Implantation der Klappenprothese eine elektromechanischer Entkopplung und wurde vergeblich reanimiert. Bei diesem Patienten mit schlechter linksventrikulärer Funktion (EF: 20%) konnte keine Fehlimplantation oder Fehlfunktion der Prothese festgestellt werden.

Ein weiterer Patient mit extrem schlechter linksventrikulärer Pumpfunktion (EF: 11%) wurde während der Prozedur nach einer Asystolie erfolgreich kardiopulmonal reanimiert; er verstarb jedoch fünf Tage später an einer elektromechanischen Dissoziation während der Hämodialyse und vergeblicher erneuter Reanimation.

Ein Patient entwickelte eine Herzbeuteltamponade durch linksventrikuläre Perforation des Führungsdrahtes. Nach mehrmaliger Perikardpunktion bildete sich der Erguss nicht zurück und musste im weiteren Verlauf durch die Thoraxchirurgen versorgt werden. Der Patient verstarb nach 14 Tagen an einer Klappenendokarditis. Diese wurde vermutlich durch die Drahtperforation und folgende chirurgische Intervention begünstigt.

Die vierte Patientin verstarb unerwartet drei Tage nach Entlassung von der Normalstation am 16. postinterventionellen Tag. Die genaue Ursache ist nicht bekannt, eine Obduktion wurde nicht vorgenommen.

In den ersten sechs Monaten nach Implantation verstarben insgesamt sechs Patienten (13%). Am 34. postinterventionellen Tag verstarb ein Patient an einer Pneumonie, die sich nach einem akuten Lungenödem entwickelt hatte. Eine weitere Patientin verstarb 4 Monate nach Implantation. Die genaue Todesursache konnte nicht geklärt werden. Alle Todesfälle sind in Tabelle XII (Anhang) aufgeführt.

## **3.5 Ergebnisendpunkte**

### **3.5.1 Krankenhausverweildauer**

Im Durchschnitt verbrachten die Patienten nach der Implantation sieben (Median:

2) Tage auf Intensivstation und durchschnittlich 14 (Median:11) Tage auf Normalstation (Tabelle XIII im Anhang).

### **3.5.2 Echokardiographische Verlaufsparemeter (EF, LVMM)**

Die Entwicklung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und Muskelmasse zeigt Tabelle XIV (Anhang). Eine signifikante Veränderung im Verlauf der ersten sechs Monate konnte nur für die linksventrikuläre Ejektionsfraktion vom Drei- auf den Sechsmontatswert festgestellt werden. Dabei verbesserte sich die EF signifikant von  $53,64 \pm 9,69$  auf  $55,31 \pm 9,75$  ( $p=0,039$ ).

### **3.5.3 Verlauf des NYHA- und CCS-Status nach TAVI**

Der NYHA Status der Patienten entwickelte sich im Median deutlich positiv von NYHA III vor Implantation auf NYHA I nach drei und sechs Monaten ( $p < 0,01$ , Tabelle XV, Anhang). Die Dyspnoe verbesserte sich bei allen bis auf zwei Patienten um mindestens eine Stufe. Einer dieser Patienten stagnierte bei NYHA II, zeigte jedoch eine Verringerung der Dyspnoe nach sechs Monaten. Der CCS-Status blieb über den Beobachtungszeitraum im Median auf konstantem Niveau; eine hoch signifikante Besserung trat in den ersten drei Monaten bei Betrachtung der Einzelwerte auf (Tabelle XV, Anhang).

### **3.5.4 Herz-Thorax-Quotient vor und nach Implantation**

Der Herz-Thorax-Quotient verbesserte sich nach der Implantation signifikant von initial  $0,53 \pm 0,08$  auf  $0,51 \pm 0,06$  nach drei Monaten (Tabelle XVI, Anhang).

### **3.5.5 Lebensqualität**

Die Patienten erhielten vor sowie drei, sechs und zwölf Monate nach Implantation jeweils zwei Fragen zur Lebensqualität. Die erste Frage (QOL # 1) forderte den Patienten dazu auf, seine Mobilität in eine der folgenden drei Stufen einzuordnen:

- 1) Ich habe keine Probleme herumzugehen (Antwort 1)
- 2) Ich habe einige Probleme herumzugehen (Antwort 2)
- 3) Ich bin ans Bett gebunden (Antwort 3)

In der zweiten Frage (QOL # 2) wurde die subjektive Einschätzung zum aktuellen Gesundheitsstand überprüft. Dieser sollte auf einer durchgehenden Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) angegeben werden. Die Zusammenfassung der Patientenantworten ist in Tabelle XVII (Anhang) wiedergegeben.

Die Frage nach der Mobilität (QOL # 1) wurde von den Patienten nach Implantation hoch signifikant besser bewertet (Tab.XVII, Anhang). Dieser Level wurde über den Nachbeobachtungszeitraum beibehalten. Die Lebensqualität (QOL # 2) verbesserte sich hoch signifikant vom Ausgangswert zum Dreimonatszeitpunkt und blieb danach konstant (Tab. XVII, Anhang).

### **3.5.6 Blutparameter**

Die Blutabnahmen wurden unmittelbar vor, sechs und 24 Stunden sowie sieben, 90, 180 Tage nach TAVI bestimmt. Eine Auswahl der wesentlichen Blutwerte wird in Tabelle XVIII (Anhang) wiedergegeben.

Der Blutfarbstoff Hämoglobin (Hb) sinkt hoch signifikant von  $12,42 \pm 1,32$  mg/dl vor Implantation auf  $10,48 \pm 1,06$ mg/dl und  $9,88 \pm 1,20$  mg/dl sechs und 24 Stunden nach Intervention (Tab.XVIII, Anhang). Zur Entlassung ( $10,70 \pm 1,11$ mg/dl) und zu den Nachuntersuchungsterminen steigt das Hb hoch signifikant und erreicht das Ausgangsniveau nach drei bzw. sechs Monaten (3 Monate:  $11,63 \pm 1,29$ mg/dl; sechs Monate:  $12,33 \pm 1,37$ mg/dl). Insgesamt erhielten 16 Patienten mindestens eine Bluttransfusion. Bei 73 transfundierten Blutkonserven ergibt sich ein Durchschnitt von 4,6 pro Patient. Im Allgemeinen wurde bei einem Hämoglobin-Abfall unter 10mg/dl mit der Transfusionstherapie begonnen.

Die Kreatinin-Werte befinden sich mit  $1,91 \pm 1,49$  mg/dl vor Intervention auf hohem Niveau (Normwert 0,6- 1,3mg/dl) und sinken in den ersten sechs Stunden nach Implantation signifikant auf  $1,83 \pm 1,59$ mg/dl (Tab.XVIII, Anhang). Einen Tag nach Implantation kehren sie signifikant zur Ausgangshöhe zurück ( $1,91 \pm 1,37$ mg/dl). Über den weiteren Verlauf sind keine signifikanten Veränderungen zu beobachten. Vor TAVI waren 7 (16%) Patienten dialysepflichtig. Nach Implantation der Prothese wurden drei Patienten (7%) vorübergehend dialysepflichtig.

Der Entzündungsparameter CRP (C-reaktives Protein, Normwert: < 0,5 mg/dl) durchläuft einen hoch signifikanten Anstieg vom Ausgangswert ( $0,84 \pm 1,09$  mg/dl) zum 24 Stunden- und zum Entlassungswert ( $4,11 \pm 3,39$  und  $6,10 \pm 4,58$ mg/dl). Nach der Entlassung fiel der CRP-Spiegel in den Nachkontrollen drei und sechs Monate nach Implantation hoch signifikant und passte sich dem Ausgangswert an ( $0,89 \pm 1,75$  und  $1,41 \pm 3,19$ ).

Die Leukozytenzahl (Norm: 3,6 – 9,2 /nl) erhöhte sich hoch signifikant am ersten postinterventionellen Tag über den Grenzwert (Sechs-Stunden-Wert:  $10,12 \pm 3,04$  /nl; 24-Stunden-Wert:  $9,58 \pm 2,73$  /nl), um zur Entlassung wieder auf das Ausgangsniveau zurückzukehren ( $7,72 \pm 2,3$  /nl).

Der BNP-Spiegel betrug vor Intervention im Gesamtkollektiv  $544 \pm 852$  pg/ml (Brain Natriuretic Peptid, Normwert:  $< 100$  pg/ml). Unmittelbar postinterventionell zeigte sich ein signifikanter Anstieg ( $724 \pm 1010$  pg/ml,  $p < 0,05$ ). Im Verlauf fiel der BNP-Spiegel unter die Ausgangswerte und betrug  $231 \pm 162$  pg/ml nach 3 Monaten und  $257 \pm 216$  pg/ml nach 6 Monaten (Tab.XVIII, Anhang). Eine Subgruppen-Analyse für Patienten mit normaler (EF  $> 50$  %,  $n=25$ ) und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (EF  $\leq 50$  %,  $n=20$ ) zeigte eine deutlich ausgeprägtere Abnahme der BNP-Spiegel mit signifikantem Rückgang unter den Ausgangswert bei Patienten mit niedriger Ejektionsfraktion (EF) im Vergleich zu einer deutlich verzögerten Rückkehr zum Ausgangswert bei der Untergruppe mit normaler EF. Nach drei Monaten lagen die Spiegel in beiden Gruppen auf nahezu identischem Niveau (Tab.XVIII, Anhang).

Die Analyse der muskelspezifischen Blutparameter ergab folgende Ergebnisse: Das herzmuskelspezifische Troponin I (Normwert: 0-0,1 ng/ml) steigt nach der Implantationsprozedur mit Scheitelpunkt am ersten postinterventionellen Tag hoch signifikant an. Im weiteren Verlauf fällt das Troponin I hoch signifikant zur Entlassung und zu den Nachkontrollen. Dabei unterscheidet sich der Anstieg des Troponins bei einer Zwei-Gruppen-Analyse durch die Ejektionsfraktion. Die Gruppe mit normaler linksventrikulärer Funktion durchläuft einen steileren und höheren Troponinanstieg als die Gruppe mit schlechter linksventrikulärer Funktion. Während der Wert bei guter EF zur Entlassung hoch signifikant abfällt, bleibt der Wert bei schlechter EF im Mittelwert auf ähnlichem Niveau. Dieser Unterschied ist jedoch durch einen einzigen Ausreißer bedingt, der den Mittelwert nach oben verschiebt. Bereinigt von diesem Extremwert fällt auch der Troponin-Wert dieser Gruppe signifikant zur Entlassung (Tab.XVIII, Anhang).

Myoglobin und Creatinkinase als allgemeine, nicht herzspezifische Parameter für Muskelschaden zeigen einen ähnlichen Verlauf, jedoch mit prolongiertem Anstieg und verzögertem Abfall (Tab.XVIII, Anhang).

### **3.6 Weiterentwicklung des Verfahrens**

#### **3.6.1 Vom chirurgischen Gefäßverschluss zum interventionellen Verschlussystem**

Anfänglich wurden Gefäßzugang und –verschluss durch den Gefäßchirurgen präpariert (Patient 1-3 chirurgischer Zugang und Verschluss; Patient 4-8: direkte Gefäßpunktion mit anschließendem chirurgischem Gefäßverschluss; Patient 9-45: direkte Punktion und perkutaner Gefäßverschluss, s. Abb. 26). Um jedoch eine rein perkutane Intervention zu ermöglichen, haben wir am Westdeutschen Herzzentrum Essen eine spezielle Technik zum perkutanen Gefäßverschluss nach direkter Punktion mittels konventioneller Nahtverschlussystemen in Preclose-Technik entwickelt (Kahlert et al. 2008).

Der Zugang über die Femoralarterie erfordert für die perkutane Klappenimplantation einen großlumigen Zugang von 22-24 French, der postinterventionell wieder verschlossen werden muss. Wir verwendeten hierzu drei konventionelle Nahtverschlussysteme (Perclose Proglide, Abbott Vascular Devices, Redwood City, CA) wie es nach Koronardiagnostik oder -intervention verwendet wird.

Normalerweise wird das Proglide-System zum Verschluss von 6F-Punktionen nach Koronardiagnostik oder -intervention verwendet. Über einen 0.035 Zoll Führungsdraht wird das System postinterventionell wie eine Schleuse in das Gefäß eingeführt. Bei intravaskulärer Lage werden zwei Anker freigesetzt, die sich von innen an die Gefäßwand legen. Diese Anker führen den Faden, der von der Außenseite des Gefäßes über zwei Nadeln durch die Gefäßwand gegriffen und zur Hautoberfläche zurückgezogen wird. Im letzten Schritt können beide Fadenenden mittels einer Knotenhilfe zusammengebunden und damit eine Hämostase erzielt werden.

Neben dieser Applikation kann das System auch in der sogenannten „Preclosure“ Technik angewendet werden. Dazu werden ein oder mehrere Systeme vor Einführung großlumiger Schleusen vorgelegt, um einen späteren Verschluss zu ermöglichen (Marchant et al. 2000; Michaels und Ports 2001; Solomon et al. 2001). Wir verwendeten eine Modifikation dieser Technik. Bei der modifizierten „Preclosure“ Technik werden vor Einführung der für die Valvuloplastie benötigten 14 French Schleuse (siehe Abbildung 25 C) drei Perclose Proglide Verschlussysteme

vorgelegt, die im 90-Grad-Winkel zueinander angeordnet werden. Die drei Fadenpaare werden mit Klemmen fixiert (siehe Abbildung 25 A) und verbleiben während der Prozedur am Rand des Operationsfeldes.

Nach der Implantation wird die 22-24 French Schleuse (siehe Abbildung 25 D) unter manueller Kompression der Femoralarterie entfernt, sobald die activated clotting time (ACT) unter 250 Sekunden fällt. Zur Beschleunigung der Gerinnung kann Protamin appliziert werden. Unmittelbar danach werden die drei Fadenpaare festgezogen und einzeln verknotet (siehe Abbildung 25 E). Bei ausbleibender Hämostase wird ein viertes Verschlusssystem über den verbliebenen Führungsdraht eingeführt.

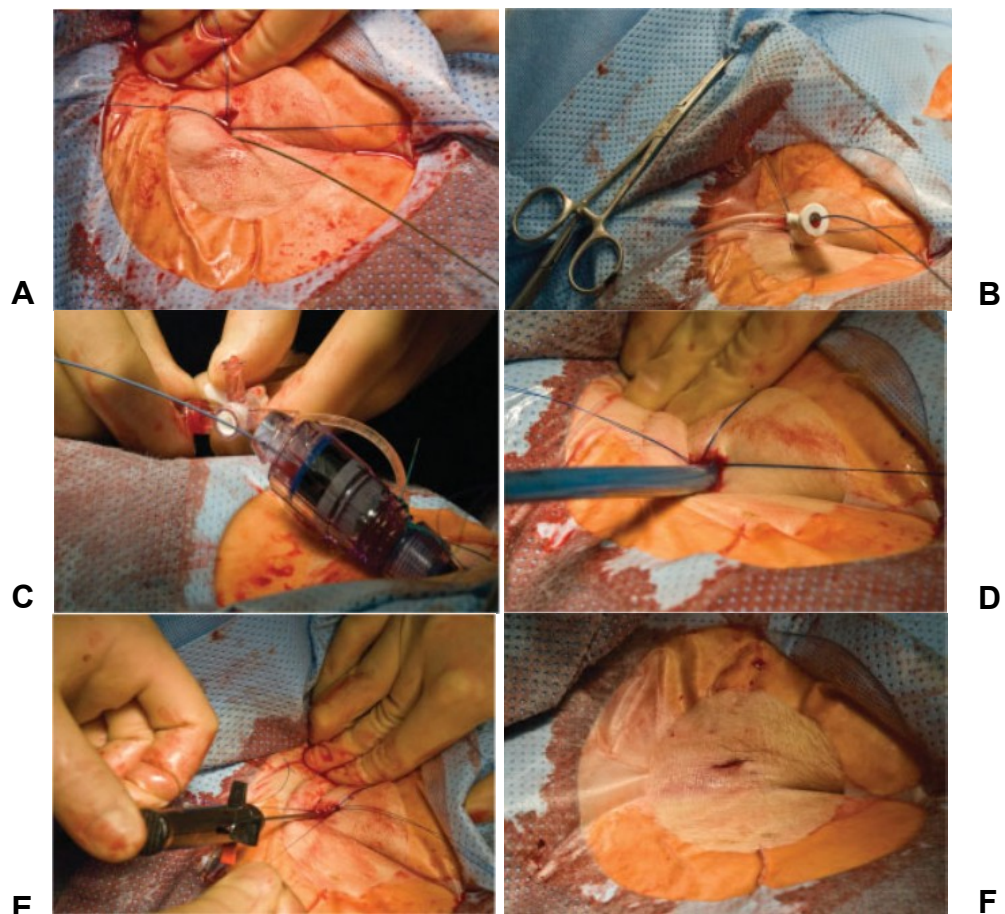


Abbildung 25 (A-F): Vorlegen von drei Perclose Proglide Verschlusssystemen (A), 14 French Schleuse für die Ballonvalvuloplastie (B), 24 French Schleuse für die Implantation (C), Entfernung der 24 F Schleuse unter manueller Kompression (D), Verknotung des Fadenpaares mittels Knotenhilfe (E), Hämostase nach Verschluss (F).

Zur Evaluation von implantations- oder verschlusssystemassoziierten Dissektionen oder Stenosen wird eine Angiographie über den kontralateralen

Gefäßzugang durchgeführt. Dieser Zugang wurde vor und während der Implantation zur hämodynamischen Evaluation und angiographischen Darstellung der Klappenstenose benötigt. Sicherheitshalber wird auch bei kompletter Hämostase für zehn Minuten ein leichter Druck auf die Femoralarterie ausgeübt. Nach Entfernung der verbliebenen Schleusen und Verschluss der Punktionsstellen kann der Patient auf die Intensivstation verlegt werden.

### 3.6.2 Von der Intubationsnarkose (ITN) zur Analgosedierung

Zu Beginn wurde die Implantation in Vollnarkose durchgeführt. Der chirurgische Gefäßzugang und -verschluss erforderten eine Intubation mit systemischer Narkose und Analgesie. Die Entwicklung einer direkten Gefäßpunktion und eines perkutanen Gefäßverschlusses ermöglichten eine lokale Anästhesie im Operationsgebiet verbunden mit einer leichten systemischen Sedierung ohne Notwendigkeit einer Intubation. Dieses Verfahren wird als Analgosedierung bezeichnet.

Nach unserer Vorgehensweise wird gemeinsam mit dem Patienten zwischen beiden Anästhesieverfahren entschieden (s. Abb.26).

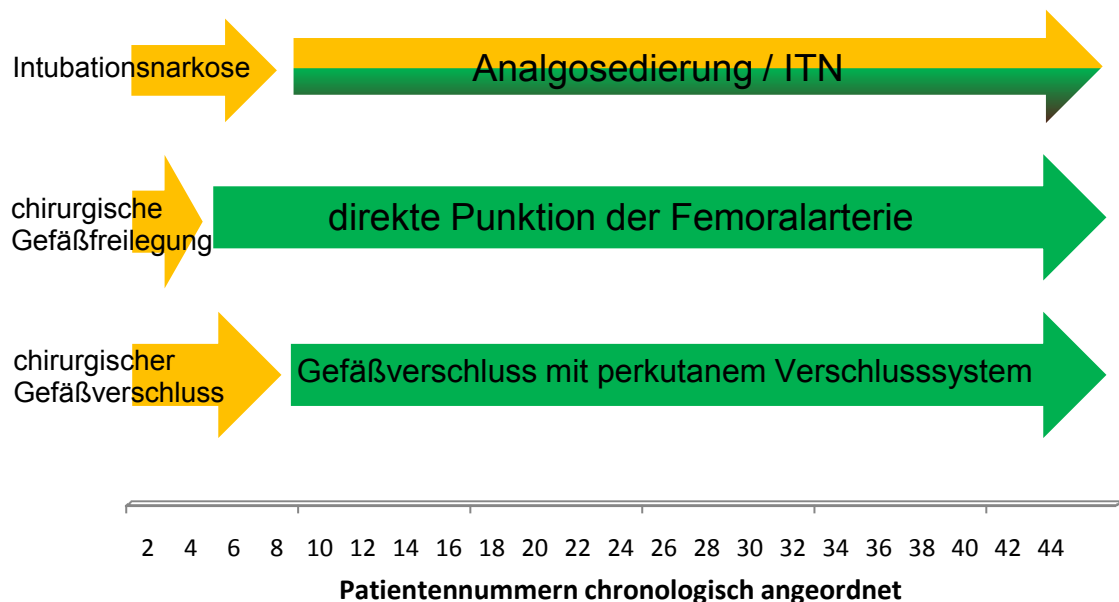


Abbildung 26: Übersicht über die Entwicklung des Narkoseverfahrens sowie des Gefäßzuganges und -verschlusses.

## 4 Diskussion

### 4.1 Implantation der Aortenklappenprothese

Bei allen 45 Eingriffen zur Prothesenimplantation wurde die Aortenklappe erfolgreich und korrekt platziert; keine Intervention wurde vorzeitig abgebrochen. Dieses Ergebnis ist notwendig, da es für die Implantation nur einen Versuch gibt. Wird die Klappe falsch positioniert, kann das Ergebnis nur durch eine offene Operation oder durch Einsatz einer zweiten Stentklappe korrigiert werden (Al Ali et al. 2008). In den bisherigen Veröffentlichungen zur ballonexpandierbaren Stentklappe von Edwards wurde von einer erfolgreichen Implantation bei 75 bis 86 % der Patienten berichtet (Cribier et al. 2006; Webb et al. 2007). Dabei ist zu berücksichtigen, dass in den beiden Kohorten der genannten Autoren die ersten Erfahrungen mit der Prothese weltweit gesammelt wurden. Naturgemäß ist die Erfolgsquote im Rahmen einer Lernkurve bei den ersten Patienten nicht so hoch wie in späteren Fällen. Beispielsweise berichten Webb et al. (2007) von einer erfolgreichen Implantation bei 76% der ersten 25 Patienten; bei den folgenden 25 Patienten lag die Quote bei 96%.

Die durchschnittliche Implantationsdauer in unserem Kollektiv beträgt  $144 \pm 47$  Minuten und wurde vom ersten Schnitt bis zur Naht der Punktionsstelle gemessen. In der Literatur findet sich für die ballonexpandierbare Prothese nur bei Cribier et al. (2006) eine Angabe zur Interventionsdauer. Für die retrograde Implantation benötigte er im Schnitt  $96 \pm 23$  Minuten. Für die selbstexpandierende CoreValve Prothese werden von Piazza et al. im Median 120 Minuten Interventionsdauer angegeben (Piazza et al. 2008). Allerdings fehlte in den genannten Publikationen eine präzise Angabe über den exakten Start- und Endpunkt der Intervention. Ein Vergleich von Durchleuchtungszeit und Kontrastmittelverbrauch könnte einen korrekteren Vergleich herbeiführen. In den bisher veröffentlichten unizentrischen Vergleichskollektiven sind allerdings entsprechende Angaben nicht zu finden.

Als Anhaltspunkt kann jedoch ein Vergleich mit dem BQS Report 2007 für perkutane Koronarinterventionen herangezogen werden. In diesem Report werden für deutschlandweit durchgeführte Koronarinterventionen im Durchschnitt eine Durchleuchtungszeit von 11,2 Minuten und ein Verbrauch von 192,4 ml Kontrastmittel angegeben (BQS 2008). Unsere Daten sind mit  $17,7 \pm 6,7$  Minuten und  $273,6 \pm$



101,5 ml zwar um ca. 50% höher, die erheblich aufwendigere Untersuchung und Intervention mit mehrmaligen Angiographien bei der Implantation einer Aortenklappe begründen jedoch diesen Unterschied.

#### **4.2 Primäre Endpunkte: 30-Tages- und 6-Monats-Mortalität sowie Ein-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit**

Die Überlebenswahrscheinlichkeit nach kathetergeführter Aortenklappenimplantation ist von herausragender Bedeutung für die Beurteilung dieser neuen Therapieform. Eine 30-Tages-Mortalität von 9% ist ein hervorragendes Ergebnis auch im Vergleich mit den beiden Kollektiven von Cribier et al. (22 %, 2006) und Webb. et al. (14%, 2007). Mit der selbstexpandierenden Aortenklappenprothese (CoreValve) wird eine 30-Tages-Mortalität von 12% erreicht (Grube et al. 2007). Jedoch ist ein direkter Vergleich vorsichtig zu betrachten, da sich die Risikoprofile der Patientenkollektive nie vollständig decken.

Die mittels EuroSCORE errechnete Wahrscheinlichkeit der perioperativen Mortalität (30 Tage) nach chirurgischem Aortenklappenersatz hat 21 % für das Gesamtkollektiv und 25 % für die vier in den ersten 30 Tagen Verstorbenen vorhergesagt. In der Literatur wird die Vorhersagequalität des EuroSCOREs derzeit ausführlich diskutiert. Neuere Ergebnisse aus einem deutschen Aortenklappenersatz-Register (chirurgisch) vermuten eine Überschätzung des Operationsrisikos durch den Score (Gummert et al. 2009; Osswald et al. 2009): Nach Gummert et al. liegt die tatsächliche perioperative Letalität nach isoliertem Aortenklappenersatz bei 13% für Patienten mit einem EuroSCORE >19 Prozent (n=459); bei einem EuroSCORE zwischen 10 und 20% (n=775) ergab sich eine Letalität von 7 % (Gummert et al. 2009). Folglich sind unsere Ergebnisse mit 9% periinterventioneller Letalität jenen des Registers nicht unterlegen.

Anerkannte Arbeiten berichten von einer allgemeinen perioperativen Letalität von 2-8 % (Schwarz et al. 1982; Vejlsted et al. 1984; Bessell et al. 1996) nach chirurgischem Aortenklappenersatz. Der BQS-Report 2007 dokumentiert eine In-Hospital-Letalität von 3,2 % nach isolierter Aortenklappenchirurgie (BQS 2008). Eine deutliche Steigerung des Risikos bei Begleiterkrankungen wurde bereits von vielen Studien belegt (Asimakopoulos et al. 1997; Alexander et al. 2000; Kolh et al. 2001; Langanay et al. 2004). Unsere Beobachtung, dass die Überlebenswahr-

scheinlichkeit nach TAVI von der präinterventionellen NYHA Klassifizierung abhängt (Abbildung II, Anhang), bekräftigt diese Ergebnisse. In Zusammenschau der Literatur und der Vergleichsergebnisse anderer interventioneller Arbeitsgruppen sind die Ergebnisse unseres Zentrums daher sehr positiv zu bewerten.

Mit einer 6-Monats-Mortalität von 13% erzielt unsere Arbeitsgruppe ebenfalls ein gutes Ergebnis. Webb et al. (2007) berichten von 21% im selben Zeitraum. Cribier et al. (2006) verzeichnen 59% und für die selbstexpandierende Stentprothese werden 27% Mortalität in den ersten sechs Monaten angegeben (Grube et al. 2008).

Zwölf Monate nach Aortenklappenintervention liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Kaplan-Meier in unserem Kollektiv bei 77% [95% KI, 64%; 90%] (Abb. I, Anhang). Einjahres-Überlebensdaten nach TAVI von anderen Autoren sind rar. Webb et al. veröffentlichten kürzlich Daten einer Ein- und Zwei-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit von 74% bzw. 61% (Webb et al. 2009). Die Ergebnisse dieser Kollektive nach Implantation der ballonexpandierbaren Aortenklappe liegen unter der Einjahres-Überlebenswahrscheinlichkeit nach konventionellem Aortenklappenersatz bei Normal-Risiko Patienten ( $89,5\% \pm 0,5\%$ , Edwards und Taylor 1999), jedoch deutlich besser als Daten von Patienten die aufgrund eines zu hohen Operationsrisikos (51%) oder eigener Präferenz (66%) medikamentös behandelt wurden (Kojodjojo et al. 2008). Bach et al. geben ein Einjahres-Überleben bei unoperierten Patienten von 62% an (Bach et al. 2007). Langzeitergebnisse werden in den nächsten Jahren folgen. Nach Webb et al. (2009) ist jedoch zu erwarten, dass die Langzeitmortalität nicht von der Prothesenfunktion, sondern von den Begleiterkrankungen abhängt. Daraus folgt, dass die langfristigen Mortalitätsergebnisse stets zusammen mit dem Komorbiditätsprofil des Patientenkollektivs betrachtet werden müssen, bevor Vergleiche mit anderen Kollektiven angestellt werden.

#### **4.3 Sekundäre Endpunkte: Prothesenfunktion und Komplikationen**

##### **Prothesenfunktion**

Der mittlere Druckgradient über der Aortenklappe sinkt in der invasiven Druckmessung durch die Implantation hoch signifikant von  $50 \pm 21$  mmHg auf  $7 \pm 6$  mmHg. Hiermit verbessert sich die Aortenklappenöffnungsfläche hoch signifikant

von  $0,70 \pm 0,24 \text{ cm}^2$  auf  $1,99 \pm 0,65 \text{ cm}^2$  (Abbildung III, Anhang). Die echokardiographische Evaluation der hämodynamischen Parameter unterstützt diese guten Ergebnisse (Druckgradient initial:  $49 \pm 18 \text{ mmHg}$ , Entlassung:  $13 \pm 6 \text{ mmHg}$ ; Klappenöffnungsfläche initial:  $0,60 \pm 0,18 \text{ cm}^2$ , Entlassung:  $1,52 \pm 0,30 \text{ cm}^2$ , Abbildung IV). In den invasiven Messungen nach Implantation wird die Klappenöffnungsfläche um ca. 30 % höher und der Druckgradient um ca. 50% niedriger bestimmt als in den vergleichbaren Messungen in der transthorakalen Echokardiographie. Die verschiedenen Ursachen dieser Diskrepanz zwischen invasiver und nichtinvasiver Messung wurden für die native Aortenstenose bereits in der Literatur ausführlich diskutiert (Baumgartner et al. 1999; Sakthi et al. 2005).

Das gute hämodynamische Akutergebnis mit sofortiger Verbesserung der Klappenfunktion stimmt mit den Vergleichswerten der bisher veröffentlichten Daten nach kathetergeführter Aortenklappenimplantation von Cribier et al. (2006) und Webb et al. (2007) überein. Darüber hinaus liegen die mittels Echokardiographie erzielten durchschnittlichen Mittelgradienten von  $13 \text{ mmHg}$  und die postinterventionellen Klappenöffnungsfläche von  $1,52 \text{ cm}^2$  auf einem Niveau, das den Werten von gängigen chirurgischen Prothesen nicht unterlegen ist (Baumgartner 2002; Rosenhek et al. 2003).

Die Aortenklappenöffnungsfläche veränderte sich nicht wesentlich über den Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten (Abb. IV, Anhang). Dementsprechend blieb auch der mittlere Klappengradient über den Beobachtungszeitraum auf konstantem Niveau. Von besonderer Bedeutung ist, dass bei keinem der Patienten im ersten halben Jahr nach Implantation eine strukturelle Klappendysfunktion nachgewiesen werden konnte.

Der Aorteninsuffizienz-Grad zeigte über den Verlauf keine bedeutende Veränderung und verblieb auf niedrigem Niveau (Median: 1). Paravalvuläre Leckagen von meist geringer Ausprägung traten bei 62 % der Patienten auf und waren tendenziell häufiger bei der 23mm Prothese zu finden. Zentrale Leckagen zeigten sich wesentlich seltener (18%) und waren in der Häufigkeit stärker bei der 26mm Prothese vertreten. Diese Beobachtung deckt sich mit den allgemeinen Erwartungen, dass die größere Prothese (26mm) tendenziell weniger paravalvuläre Leckagen aufweist.

Webb et al. (2007) berichten ebenfalls von einem konstanten Niveau des Aorteninsuffizienzgrades vor und nach Implantation. Prothesen-Leckagen wurden in dieser Publikation jedoch nicht näher erläutert. Es darf dabei festgehalten werden, dass bei vielen Patienten Prothesen-Leckagen in geringer Ausprägung auftraten, welche jedoch hämodynamisch eine untergeordnete Rolle spielten.

### **Komplikationen**

Von besonderer Bedeutung nach TAVI sind neben der einwandfreien Prothesenfunktion auch die Komplikationen, weil diese im Wesentlichen die Rekonvaleszenzdauer und das Überleben nach dem Eingriff beeinflussen. Es bietet sich an, eine Einteilung in kardiale, vaskuläre und zerebrovaskuläre Komplikationen vorzunehmen.

### **Kardiale Komplikationen**

Wurde unmittelbar postinterventionell eine höhergradige Protheseninsuffizienz in der Echokardiographie oder der Angiographie festgestellt, erfolgte eine Nachdilatation der Prothese mittels Ballonkatheter. In unserem Kollektiv war dies in sechs Fällen (13%) notwendig und verringerte die Insuffizienz deutlich. Bei der Nachdilatation wird durch nochmaliges „rapid pacing“ das Myokard zusätzlich belastet. Bei einem Patienten führte dies unmittelbar im Anschluss an die Nachdilatation zum Herzstillstand. Nach kurzzeitiger Herzdruckmassage setzte der Sinusrhythmus jedoch wieder ein. Dieses Phänomen wurde bereits bei der Ballonaortoavalvuloplastie als „Stunning“ beschrieben (Sadani et al. 1989). Ebenfalls beim „rapid pacing“ trat bei einem Patienten Kammerflimmern auf, das nach Defibrillation in den Sinusrhythmus konvertiert wurde. Daraus wird deutlich, dass das Herz beim „rapid pacing“ einer besonderen Belastung ausgesetzt wird, die bei fehlender Reserve zum Herzstillstand oder zum Kammerflimmern führen kann. Eine sofortige Möglichkeit zur Defibrillation und ggf. Intubation muss daher von der Anästhesie gewährleistet werden.

Zwei Patienten mit besonders schlechter linksventrikulärer Funktion (11% und 20%) verstarben unmittelbar nach bzw. am fünften postinterventionellen Tag. Die fehlende linksventrikuläre Funktionsreserve erhöht das Interventionsrisiko in besonderem Maße, wie beim chirurgischen Aortenklappenersatz in der Literatur bereits beschrieben (Powell et al. 2000). Als Folge dessen wurden im Anschluss nur

noch Patienten mit einer Ejektionsfraktion > 20% zur Klappenimplantation zugelassen.

Der besonders steife Führungsdraht perforierte bei zwei Patienten das Myokard mit konsekutiver Perikardtamponade. Nach initialer Perikardpunktion mussten beide Leckagen vom Thoraxchirurgen übernäht werden. Diese Komplikation führte bei einem Patienten zum Tod durch Klappenendokarditis am 14. postinterventionellen Tag. Die diffizile Positionierung der Klappenprothese in der verkalkten Aortenstenose wird erst durch einen besonders steifen Führungsdraht ermöglicht. Dieser jedoch erhöht im Vergleich zu flexibleren Drähten das Risiko einer Ventrikelperforation.

Nach chirurgischem Aortenklappenersatz wurde von einem erhöhten Auftreten von AV-Überleitungsstörungen berichtet (El-Khally et al. 2004). Wegen der anatomischen Nähe des nativen Aortenklappenannulus kann das Erregungsleitungssystem ebenso durch die Stentprothese komprimiert bzw. irritiert werden. Nachfolgend besteht die Möglichkeit zur Entwicklung eines kompletten AV-Blocks. Dieser Fall trat bei fünf (11%) unserer Patienten ein. Sie wurden noch während des stationären Aufenthalts mit einem permanenten Schrittmacheraggregat versorgt. In anderen Arbeitsgruppen wurde nach kathetergeführter Aortenklappenimplantation einer Edwardsprothese bei 2% - 8% von einem AV-Block III. Grades berichtet (Cribier et al. 2006; Webb et al. 2007; Sinhal et al. 2008).

Nach Implantation der selbstexpandierbaren CoreValve Prothese wird dagegen eine Schrittmacherbedürftigkeit von 18% - 33 % angegeben (Grube et al. 2008; Piazza et al. 2008). Poststationäres Auftreten eines kompletten AV-Blocks konnten wir bis zu diesem Zeitpunkt in unserem Kollektiv nicht feststellen. Ein späteres Auftreten von AV-Überleitungsstörungen können wir jedoch nicht ausschließen, daher sind weitere Kontrollen bei unseren Patienten notwendig. Diese Nachbeobachtung ist von essentieller klinischer Bedeutung, da bei der selbstexpandierenden kathetergeführten Aortenklappenprothese (CoreValve) diese Überleitungsstörungen nach den an unserem Zentrum gesammelten Erfahrungen auch noch Monate später auftreten können. Die Indikation zur Schrittmacherimplantation wird

nach TAVI inzwischen großzügig gestellt, um die Risiken eines kompletten AV-Blocks zu vermeiden.

### **Vaskuläre Komplikationen**

Einen wesentlichen Anteil der Komplikationen nehmen die Gefäßverletzungen ein. Der Katheter mit montierter Klappenprothese benötigt mit 22-24 French Durchmesser ein entsprechendes Schleusenkaliber. Gefäßkomplikationen sind bei nur minimal größeren Femoral- bzw. Iliakalgefäßen programmiert. Bei 14 Patienten (31%) musste der entstandene Gefäßschaden chirurgisch (n=8) oder interventionell (n=6) behoben werden. Wurde bei den ersten acht Patienten die Punktionsstelle generell chirurgisch verschlossen, verwendeten wir bei den nachfolgenden Patienten ein nahtbasiertes Verschlusssystem. Dieses System ermöglicht die rein perkutane Aortenklappenimplantation und als anästhetisches Verfahren eine Analgosedierung ohne Notwendigkeit der Intubation. Interventionszeit und Rekonvaleszenzdauer haben sich dadurch wesentlich verkürzt.

Jedoch kann auch das Verschlusssystem iatrogene Gefäßstenosen oder Gefäßdissektionen verursachen. In Tabelle XI (Anhang) wurden daher die Gefäßkomplikationen in Zugangs- und Verschlusssystemassoziierte Komplikationen aufgeteilt. Von 14 Gefäßkomplikationen verursachte das Verschlusssystem bei zwei Patienten den Verschluss der Femoralarterie. Beide Gefäßverschlüsse konnten durch eine Katheterintervention behoben werden. Der Großteil der Gefäßkomplikationen wird durch das großkalibrige Kathetersystem bedingt. Von zwölf Patienten konnten vier Fälle interventionell und die übrigen acht chirurgisch versorgt werden. Es zeigte sich jedoch keine Assoziation zwischen Gefäßkomplikation und schlechtem Outcome (Tod), im Gegensatz zu einer anderen Arbeitsgruppe (Bleiziffer et al. 2009).

Aufgrund der Anzahl an Gefäßkomplikationen hat deren Ursachenbeseitigung höchste Priorität. Selbst höchste Geschicklichkeit und Sorgfalt bei der Katheterisierung schließen jedoch diese Komplikationsart nicht aus. Ein gründliches Screening für die Zugangsverhältnisse (Angio-Computertomographie) ist daher unabdingbar (Kahlert 2009). Für den Eingriff ist ein Mindestgefäßdurchmesser von 8 Millimeter erforderlich. Bei unzureichender Gefäßgröße ist eine Indikationsstellung für die transapikale Aortenklappenimplantation notwendig. Daher ist vor

allem die Miniaturisierung des Klappensystems von Bedeutung. Schon die nächste Kathetergeneration der ballonexpandierbaren Klappe, die für Ende 2009 erwartet wird, soll im Durchmesser zwei bis vier French kleiner sein als das gegenwärtige System.

Der Katheter der selbstexpandierende CoreValve Prothese wurde bereits von initial 25 French in der ersten über 21 French in der zweiten auf 18 French in der dritten Generation verkleinert. Grube et al. (2007) bezeichneten den Kalibersprung auf 18 French als sehr wichtigen Schritt für die Senkung der Gefäßkomplikationen. Es liegt nahe, dass dieser Fortschritt für das ballonexpandierbare System ebenfalls zu erwarten ist.

### **Zerebrovaskuläre Komplikationen**

In unserem Studienkollektiv ereignete sich kein Schlaganfall nach kathetergeführter Aortenklappenimplantation. Ein Patient erlitt eine transitorische ischämische Attacke (TIA) zwei Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Die Symptome bildeten sich gemäß Definition innerhalb 24 Stunden zurück. Bei diesem Patienten wird angenommen, dass die Klappenimplantation bei persistierendem Foramen ovale nicht die Ursache darstellt.

In der Literatur wird eine Schlaganfallhäufigkeit nach TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) von 2,9% bis 10 % angegeben (Webb et al. 2007; Grube et al. 2008). In unserem multimorbiden Patientenkollektiv mit arteriosklerotisch stark veränderten Gefäßen kann das großkalibrige Kathetersystem (22-24 French) durchaus Verletzungen der Aortenwand verursachen und durch Absprengungen Schlaganfälle begünstigen. Inwieweit diese Verletzungen klinische oder subklinische Folgen in der zerebralen Blutversorgung verursachen, bleibt weiterhin Gegenstand der Forschung in unserer Arbeitsgruppe.

## **4.4 Ergebnispunkte**

### **Krankenhausverweildauer**

Nach kathetergeführter Aortenklappenimplantation verbrachten die Patienten im Mittel  $7 \pm 13$  Tage (Median: 2 Tage) auf Intensiv- und  $14 \pm 10$  Tage (Median: 11 Tage) auf Normalstation. Das Boxplot-Diagramm (Abbildung V, Anhang) verdeutlicht, dass unsere Ergebnisse eine erhebliche Streubreite aufweisen. Auf der Intensivstation ist dies vor allem durch das Auftreten von Komplikationen bedingt.

Webb et al. (2007) geben in Ihrer Publikation einen Krankenhausaufenthalt von fünf Tagen im Median an. Bei Cribier et al. (2006) ist der Krankenhausaufenthalt nicht erwähnt.

Mit einem Aufenthalt von zwei Tagen (Median) unter Intensivbetreuung zeigt sich ein gutes Ergebnis. Mit elf Tagen (Median) auf Normalstation ist unsere Krankenhausverweildauer deutlich länger als die von Webb et al. (2007). Dies ist vor allem durch sorgfältige Kontrolluntersuchungen bis hin zur Planung der Anschlussheilbehandlung bedingt. Unsere Zielstellung war nicht die schnellstmögliche Entlassung, sondern die vollständige Betreuung nach Aortenklappenimplantation.

### **Echokardiographische Parameter (EF und LVMM)**

Die linksventrikuläre Funktion verbesserte sich leicht im Gesamtkollektiv, erreichte jedoch nicht das erforderliche Signifikanzniveau (Tabelle XIV, Anhang). Patienten, die vor Implantation eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion (EF 30- 50%) aufwiesen, profitierten jedoch mit einer hoch signifikanten Verbesserung der EF von initial  $42 \pm 6\%$  auf  $52 \pm 10\%$  drei Monate nach Klappenimplantation (Abbildung VI, Anhang). Dieses Phänomen wurde in der Literatur bereits bei Patienten nach chirurgischem Aortenklappenersatz beschrieben (Tarantini et al. 2003).

Die linksventrikuläre Muskelmasse nimmt im Verlauf nach Implantation ab, jedoch erreicht der Abfall nicht die Signifikanzschwelle. Da wir davon ausgehen, dass die Abnahme der linksventrikulären Muskelmasse und des Herzthoraxquotienten einen langfristigen Prozess widerspiegelt, müssen wir das Erreichen höherer Fallzahlen in der langfristigen Nachbeobachtung abwarten.

### **Entwicklung von NYHA- und CCS-Status sowie des HTQ**

Die vielversprechenden Ergebnisse der Klappenfunktion über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum korrelieren eng mit der klinischen und symptomatischen Verbesserung der Patienten. Dabei ist vor allem die hoch signifikante Verbesserung des NYHA-Status im Median von III auf I und die Persistenz dieses Erfolgs über den Nachbeobachtungszeitraum zu erwähnen. Alle nachbeobachteten Patienten berichten nach Implantation über eine Reduktion der Dyspnoe bei Belastung im ersten halben Jahr. Abbildung VII (Anhang) verdeutlicht die positive



Entwicklung. Diese guten Resultate werden ebenfalls in den Kollektiven von Webb et al. (2007) und Cribier et al. (2006) beschrieben.

Neben der Verbesserung des NYHA Status zeigte das Kollektiv auch eine deutliche Abnahme der Angina pectoris Beschwerden bei Belastung. Der Median der CCS-Klassifikation verblieb auf Stufe eins, die Auswertung der Stufenverteilung ergab jedoch eine hoch signifikante Verbesserung der Symptomatik nach Implantation und eine Persistenz dieses guten Ergebnisses über den Nachbeobachtungszeitraum.

Der Herz-Thorax-Quotient verringerte sich übereinstimmend mit der symptomatischen Verbesserung der Patienten signifikant von vor der Implantation  $0,53 \pm 0,08$  auf  $0,51 \pm 0,06$  drei Monate post Intervention.

### **Evaluation der Lebensqualität**

Neben den objektiven Kriterien zur Beurteilung der Klappenfunktion und der klinischen Verbesserung konnten wir auch in der Patientenbefragung eine hoch signifikante Verbesserung der subjektiv empfundenen Mobilität und des Gesundheitszustandes feststellen (Abbildung VIII, Anhang). Die Einschätzung blieb über unseren Nachbeobachtungszeitraum von einem halben Jahr auf konstantem Niveau (Tabelle XVII, Anhang). Daten über die Lebensqualität nach kathetergeführter Aortenklappenimplantation wurden bisher nicht veröffentlicht. Nach chirurgischem Aortenklappenersatz zeigt sich in einem vergleichbaren Kollektiv ebenfalls eine kontinuierliche Steigerung der Lebensqualität (Huber et al. 2007).

### **Blutparameter**

Die Analyse der Blutparameter lässt folgende Schlussfolgerungen zu. Mit Ausnahme des Hämoglobins und Kreatinins steigen alle Werte unmittelbar postinterventionell an, um im Verlauf wieder abzufallen. Es soll daher insbesondere auf die herzspezifischen Parameter BNP und Troponin I eingegangen werden.

Die vorliegende Studie demonstriert einen positiven Effekt der TAVI auf die myokardiale BNP-Freisetzung, am ehesten als Konsequenz einer verbesserten linksventrikulären Hämodynamik. Die vorübergehende, unmittelbar postinterventionelle Zunahme des BNP-Spiegels ist möglicherweise auf ein ventrikuläres „Stunning“ infolge der schnellen rechtsventrikulären Schrittmacherstimula-

tion und der Klappenimplantation zurückzuführen. Der darauffolgende kontinuierliche Abfall stimmt gut mit der Verbesserung des NYHA-Status der Patienten überein. Darüberhinaus haben sich insbesondere Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Pumpfunktion, die signifikant höhere BNP-Ausgangswerte besaßen, nach sechs Monaten dem niedrigen BNP Niveau der Gruppe mit guter linksventrikulärer Funktion angeglichen (Abbildung IX, Anhang). Jedoch haben sich diese Werte zu diesem Zeitpunkt immer noch nicht normalisiert.

Troponin I, ein Eiweiß der Herzmuskelzelle, wird bei Zellschädigung in das Blut freigesetzt. In unserem Studienkollektiv steigt der Troponin-Wert unmittelbar nach Intervention hoch signifikant an (Tabelle XVIII, Anhang). Dies ist ein deutlicher Hinweis für die Beanspruchung des Herzmuskelgewebes während der Intervention. Ursächlich für diese Beanspruchung käme das rapid pacing mit gleichzeitiger Ballonaufdehnung und folgendem kurzzeitigem Verschluss der linksventrikulären Ausflussbahn in Betracht. Darüberhinaus könnten auch von der verkalkten Klappe ausgehende Mikroembolien für den Troponin I Anstieg verantwortlich sein. Eine abschließende Beurteilung dieser Fragestellung ist jedoch ohne speziellere Untersuchungen derzeit nicht möglich.

Trotz dieser hohen Werte konnten wir klinisch und mittels EKG keinen Herzinfarkt (STEMI) nach Implantation nachweisen. Bei Patienten nach chirurgischem Aortenklappenersatz wurde eine ähnliche Entwicklung des Troponin I beobachtet (Opfermann et al. 2001). Dabei interessiert ebenfalls eine Zerteilung in eine Gruppe mit normaler EF und eine mit eingeschränkter EF. Hierbei zeigt sich ein höherer Anstieg in der Gruppe mit normaler EF (Tabelle XVIII, Anhang). Die Ursache könnte durch vitaleres und auf Noxen sensibleres Myokard begründet sein. Da zum BNP und Troponin I derzeit keine Publikationen nach TAVI vorliegen, sind höhere Fallzahlen und weitere Untersuchungen nötig, um die genannten Hypothesen zu untermauern.

## **5 Zusammenfassungen**

### **5.1 Zusammenfassung**

Der chirurgische Aortenklappenersatz stellt aktuell für die Therapie der degenerativen Aortenklappenstenose den Goldstandard dar. Aufgrund von Begleiterkrankungen und hiermit verbundenem hohem Risiko für eine offene Operation, wird jedoch bis zu ein Drittel der Patienten von den Chirurgen abgelehnt (lung et al. 2003). Bis vor kurzem stand eine lebensverlängernde Therapiealternative nicht zur Verfügung. Mit der Weiterentwicklung der Katheter- und Stenttechnologie wurde die kathetergestützte Aortenklappenimplantation ermöglicht. Cribier et al. implantierten 2002 die erste kathetergeführte Aortenklappe im Menschen über den antegraden Zugangsweg mit einer ballonexpandierbaren Stentprothese. Durch Hanzel et al. (2005) und Webb et al. (2006) wurde der retrograde Zugangsweg eingeführt, der sich inzwischen weitgehend durchgesetzt hat.

Am Westdeutschen Herzzentrum Essen wurde 2005 von Sack et al. die erste kathetergeführte ballonexpandierbare Aortenklappe in Deutschland implantiert. In der vorliegenden Dissertationsschrift wird von den Erfahrungen sowie den kurz- und mittelfristigen Ergebnissen der ersten 45 Patienten berichtet, die über den retrograden Zugangsweg eine ballonexpandierbare Stentprothese erhalten haben. Alle Patienten (Alter:  $79 \pm 5$ ) wurden von den Chirurgen wegen Begleiterkrankungen und zu hohem Operationsrisiko (EuroSCORE:  $21 \pm 12$ ) abgelehnt.

Sämtliche Implantationen der Aortenklappe verliefen erfolgreich. Die echokardiographische Klappenöffnungsfläche wurde deutlich von  $0,60 \pm 0,18 \text{ cm}^2$  auf  $1,52 \pm 0,30 \text{ cm}^2$  gesteigert und blieb im Follow-Up Zeitraum über sechs Monate auf konstantem Niveau. In den ersten 30 Tagen nach Implantation verstarben vier (9%) Patienten. Im Beobachtungszeitraum von drei und sechs Monaten verzeichneten wir eine Letalität von 11 bzw. 13 %. Nach einer Kaplan-Meier-Analyse ergibt sich nach Implantation eine 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 77 %.

Zwei Patienten mit äußerst schlechter linksventrikulärer Funktion verstarben nach elektromechanischen Dissoziationen an den Tagen eins und fünf. Ein weiterer Patient erlag den Folgen einer Klappenendokarditis nach periinterventioneller Drahtperforation und konsekutiver operationspflichtiger Perikardtamponade. Im Beobachtungszeitraum erlitt keiner der Patienten einen Schlaganfall. Bei nahezu einem Drittel (31%) der Patienten traten Gefäßkomplikationen auf, die jedoch alle

interventionell oder gefäßchirurgisch erfolgreich behandelt werden konnten. Die Prothese wies im gesamten Nachbeobachtungszeitraum keine strukturellen Klap-pendefekte auf. Paravalvuläre und zentrale Leckagen traten in mehr als 60% der Patienten in geringer und klinisch irrelevanter Ausprägung auf und veränderten sich nicht wesentlich in den ersten sechs Monaten.

Eine hoch signifikante Verbesserung der NYHA Klassifikation von III (Median) auf I (Median) nach drei Monaten wurde ebenso wie eine hoch signifikante Abnahme des Herzthoraxquotienten (vorher:  $0,53 \pm 0,08$  drei Monate post:  $0,51 \pm 0,06$ ) beobachtet. Als Zeichen der verringerten kardialen Wandspannung sank der BNP-Wert ebenfalls hoch signifikant von  $544 \pm 852$  pg/ml vor Implantation auf  $231 \pm 162$  pg/ml und  $257 \pm 216$  pg/ml drei bzw. sechs Monate nach Prothesenimplantation ab. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion verbesserte sich vor allem bei den Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (30-50%). Entsprechend den guten klinischen Ergebnissen wurde die subjektive Gesundheitseinschätzung und selbst empfundene Mobilität von den Patienten nach Implantation signifikant besser bewertet.

Unsere Befunde und Erfahrungen mit 45 Patienten in einem Nachbeobachtungszeitraum von sechs Monaten nach Implantation belegen, dass bei älteren Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose und ohne Möglichkeit zum operativen Aortenklappenersatz die kathetergeführte Aortenklappenimplantation eine neue und viel versprechende Möglichkeit darstellt, eine Klappe in aortaler Position zu implantieren. Die Prothese funktionierte bei allen Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum einwandfrei. Die Mortalität ist deutlich geringer als bei alleiniger medikamentöser Therapie und ist der Sterblichkeit nach chirurgischem Aortenklappenersatz bei Hoch-Risiko Patienten nicht unterlegen. Exakte Vergleiche können jedoch erst mit randomisierten Studien erbracht werden.

Die mittel- und langfristige Sterblichkeit scheint in erster Linie von den Begleiterkrankungen und nicht von den Folgen der Aortenstenose und der konsekutiven Klappenimplantation abzuhängen. Darüberhinaus ist ein sorgfältiges Screening der Patienten nötig, um Komplikationen zu vermeiden. Die Gefäßkomplikationen, die momentan die häufigste Komplikationsursache darstellen, sind eng mit dem Durchmesser des Kathetersystems verknüpft und sollten zukünftig mit Miniaturisierung des Systems deutlich abnehmen.

## 5.2 Kurzzusammenfassung

**Einleitung und Methoden:** Der chirurgische Aortenklappenersatz stellt aktuell für die Therapie der degenerativen Aortenklappenstenose den Goldstandard dar. Aufgrund von Begleiterkrankungen und hiermit verbundenem hohem Risiko für eine offene Operation, wird jedoch bis zu ein Drittel der Patienten von den Chirurgen abgelehnt. Bis vor kurzem stand diesen Patienten eine lebensverlängernde Therapiealternative nicht zur Verfügung. Mit der Weiterentwicklung der Katheter- und Stenttechnologie wurde die kathetergestützte Aortenklappenimplantation ermöglicht. Am Westdeutschen Herzzentrum Essen wurde 2005 von Sack et al. die erste kathetergeführte ballonexpandierbare Aortenklappe in Deutschland implantiert. In der vorliegenden Dissertationsschrift wird von den Erfahrungen sowie den kurz- und mittelfristigen Ergebnissen der ersten 45 Patienten berichtet, die über den retrograden Zugangsweg eine ballonexpandierbare Stentprothese erhalten haben. Alle Patienten (Alter:  $79 \pm 5$ ) wurden von den Chirurgen wegen Begleiterkrankungen und zu hohem Operationsrisiko (logistischer EuroSCORE:  $21 \pm 12$ ) abgelehnt.

**Ergebnisse:** Sämtliche Implantationen der Aortenklappe verliefen erfolgreich. Die echokardiographische Klappenöffnungsfläche wurde deutlich von  $0,60 \pm 0,18 \text{ cm}^2$  auf  $1,52 \pm 0,30 \text{ cm}^2$  gesteigert und blieb im Follow-Up Zeitraum über sechs Monate auf konstantem Niveau. In den ersten 30 Tagen nach Implantation verstarben vier (9%) Patienten. Nach drei und sechs Monaten verzeichneten wir eine Mortalität von 11 bzw. 13 %; die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit beträgt 77 %. Bei nahezu einem Drittel (31%) der Patienten traten Gefäßkomplikationen auf, die jedoch alle erfolgreich interventionell oder gefäßchirurgisch behandelt werden konnten. Eine hoch signifikante Verbesserung der New York Heart Association-Klassifikation von III (Median) auf I (Median) nach drei Monaten wurde ebenso wie eine hoch signifikante Abnahme des Herzthoraxquotienten beobachtet. Auch die subjektiv empfundene Lebensqualität verbesserte sich in Übereinstimmung mit den klinischen Ergebnissen.

**Diskussion:** Unsere Befunde und Erfahrungen belegen, dass bei älteren, inoperablen Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose die kathetergeführte Aortenklappenimplantation eine neue und viel versprechende Möglichkeit darstellt, eine Klappe in aortaler Position zu implantieren. Die Mortalität in unserem Kollektiv ist deutlich geringer als bei alleiniger medikamentöser Therapie und ist den Mortalitätsdaten des chirurgischen Aortenklappenersatzes bei Hoch-Risiko Patienten nicht unterlegen. Die mittel- und langfristige Sterblichkeit hängt vermutlich in erster Linie von den Begleiterkrankungen und nicht von den Folgen der Aortenklappenstenose und konsekutiven Prothesenimplantation ab. Um Komplikationen zu vermeiden, ist ein sorgfältiges Screening der Patienten nötig. Die Gefäßkomplikationen, die momentan die häufigste Komplikationsursache darstellen, sind eng mit dem Durchmesser des Kathetersystems verknüpft und sollten zukünftig bei Miniaturisierung des Systems deutlich abnehmen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Al Ali, A. M., L. Altwegg, E. M. Horlick, C. Feindel, C. R. Thompson, A. Cheung, R. G. Carere, K. Humphries, J. Ye, J. B. Masson und J. G. Webb (2008). "Prevention and management of transcatheter balloon-expandable aortic valve malposition." Catheter Cardiovasc Interv **72**(4): 573-8.
2. Alexander, K. P., K. J. Anstrom, L. H. Muhlbaier, R. D. Grosswald, P. K. Smith, R. H. Jones und E. D. Peterson (2000). "Outcomes of cardiac surgery in patients > or = 80 years: results from the National Cardiovascular Network." J Am Coll Cardiol **35**(3): 731-8.
3. Andersen, H. R., L. L. Knudsen und J. M. Hasenkam (1992). "Transluminal implantation of artificial heart valves. Description of a new expandable aortic valve and initial results with implantation by catheter technique in closed chest pigs." Eur Heart J **13**(5): 704-8.
4. Asimakopoulos, G., M. B. Edwards und K. M. Taylor (1997). "Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: survival and cause of death based on 1100 cases: collective results from the UK Heart Valve Registry." Circulation **96**(10): 3403-8.
5. Bach, D. S., N. Cimino und G. M. Deeb (2007). "Unoperated patients with severe aortic stenosis." J Am Coll Cardiol **50**(20): 2018-9.
6. Baumgartner, H. (2002). Praxis der Echokardiographie. Stuttgart, Thieme-Verlag.
7. Baumgartner, H., T. Stefenelli, J. Niederberger, H. Schima und G. Maurer (1999). "'Overestimation' of catheter gradients by Doppler ultrasound in patients with aortic stenosis: a predictable manifestation of pressure recovery." J Am Coll Cardiol **33**(6): 1655-61.
8. Bellamy, M. F., P. A. Pellikka, K. W. Klarich, A. J. Tajik und M. Enriquez-Sarano (2002). "Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community." J Am Coll Cardiol **40**(10): 1723-30.
9. Bessell, J. R., G. Gower, D. R. Craddock, J. Stubberfield und G. J. Maddern (1996). "Thirty years experience with heart valve surgery: isolated mitral valve replacement." Aust N Z J Surg **66**(12): 806-12.
10. Bleiziffer, S., H. Ruge, D. Mazzitelli, C. Schreiber, A. Hutter, M. Krane, R. Bauernschmitt und R. Lange (2009). "Valve implantation on the beating heart: catheter-assisted surgery for aortic stenosis." Dtsch Arztebl Int **106**(14): 235-41.
11. Block, P. C. und I. F. Palacios (1988). "Clinical and hemodynamic follow-up after percutaneous aortic valvuloplasty in the elderly." Am J Cardiol **62**(10 Pt 1): 760-3.
12. Bonhoeffer, P., Y. Boudjemline, Z. Saliba, J. Merckx, Y. Aggoun, D. Bonnet, P. Acar, J. Le Bidois, D. Sidi und J. Kachaner (2000). "Percutaneous replacement of pulmonary valve in a right-ventricle to pulmonary-artery prosthetic conduit with valve dysfunction." Lancet **356**(9239): 1403-5.
13. Bonow, R. O., B. A. Carabello, K. Chatterjee, A. C. de Leon, Jr., D. P. Faxon, M. D. Freed, W. H. Gaasch, B. W. Lytle, R. A. Nishimura, P. T. O'Gara, R. A. O'Rourke, C. M. Otto, P. M. Shah, J. S. Shanewise, S. C. Smith, Jr., A. K. Jacobs, C. D. Adams, J. L. Anderson, E. M. Antman, V. Fuster, J. L. Halperin, L. F. Hiratzka, S. A. Hunt, R. Nishimura, R. L. Page und B. Riegel (2006). "ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons." J Am Coll Cardiol **48**(3): e1-148.
14. Boudjemline, Y. und P. Bonhoeffer (2002). "Steps toward percutaneous aortic valve replacement." Circulation **105**(6): 775-8.

15. "BQS Report 2007." Retrieved 23.1.2009, 2009, from <http://www.bqs-gualitaetsreport.de/2007/ergebnisse/leistungsbereiche/pci/uebersicht>.
16. Brogan, W. C., 3rd, P. A. Grayburn, R. A. Lange und L. D. Hillis (1993). "Prognosis after valve replacement in patients with severe aortic stenosis and a low transvalvular pressure gradient." *J Am Coll Cardiol* **21**(7): 1657-60.
17. Buck, T., Breithardt, O.-A., Faber, L., Fehske, W., Flachskamp, F.A., Franke, A., Hagendorff, A., Hoffmann, R., Kruck, I., Kücherer, H., Menzel, T., Pethig, K., Tiemann, K., Voigt, J.-U., Weidemann, R., Nixdorff, U. (2009). "Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie." *Clin Res Cardiol Suppl* **1**.
18. Campeau, L. (1976). "Letter: Grading of angina pectoris." *Circulation* **54**(3): 522-3.
19. Campeau, L. (2002). "The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later." *Can J Cardiol* **18**(4): 371-9.
20. Connolly, H. M., J. K. Oh, H. V. Schaff, V. L. Roger, S. L. Osborn, D. O. Hodge und A. J. Tajik (2000). "Severe aortic stenosis with low transvalvular gradient and severe left ventricular dysfunction: result of aortic valve replacement in 52 patients." *Circulation* **101**(16): 1940-6.
21. Cowell, S. J., D. E. Newby, R. J. Prescott, P. Bloomfield, J. Reid, D. B. Northridge und N. A. Boon (2005). "A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in calcific aortic stenosis." *N Engl J Med* **352**(23): 2389-97.
22. Cribier, A., H. Eltchaninoff, A. Bash, N. Borenstein, C. Tron, F. Bauer, G. Derumeaux, F. Anselme, F. Laborde und M. B. Leon (2002). "Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description." *Circulation* **106**(24): 3006-8.
23. Cribier, A., H. Eltchaninoff, C. Tron, F. Bauer, C. Agatiello, D. Nercolini, S. Tapiero, P. Y. Litzler, J. P. Bessou und V. Babaliaros (2006). "Treatment of calcific aortic stenosis with the percutaneous heart valve: mid-term follow-up from the initial feasibility studies: the French experience." *J Am Coll Cardiol* **47**(6): 1214-23.
24. Cribier, A., T. Savin, N. Saoudi, P. Rocha, J. Berland und B. Letac (1986). "Percutaneous transluminal valvuloplasty of acquired aortic stenosis in elderly patients: an alternative to valve replacement?" *Lancet* **1**(8472): 63-7.
25. Devereux, R. B. und N. Reichek (1977). "Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method." *Circulation* **55**(4): 613-8.
26. Dietel M., Suttrop N., Zeitz M. (2009): *Harrisons Innere Medizin*. 18. Auflage; Milano: ABW Wissenschaftsverlag, S. 1485.
27. Edwards, M. B. und K. M. Taylor (1999). "A profile of valve replacement surgery in the UK (1986-1997): a study from the UK Heart Valve Registry." *J Heart Valve Dis* **8**(6): 697-701.
28. El-Khally, Z., B. Thibault, C. Staniloae, P. Theroux, M. Dubuc, D. Roy, P. Guerra, L. Macle und M. Talajic (2004). "Prognostic significance of newly acquired bundle branch block after aortic valve replacement." *Am J Cardiol* **94**(8): 1008-11.
29. Erbel, R., Kneissl GD, Schweizer P, Lambertz HJ, Engberding R. (1997). "Qualitätsleitlinien in der Echokardiographie." *Z Kardiol*(86): 387-403.
30. Erbel, R. und Jakob, H.-G. (2009). "Aktueller Stand der interventionellen und chirurgischen Aortenklappenimplantation." *Herz* **34**: 339-42.
31. EuroQol-Group (1990). "EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group." *Health Policy* **16**(3): 199-208.
32. Feldman, T. (2006). "Proceedings of the TCT: balloon aortic valvuloplasty appropriate for elderly valve patients." *J Interv Cardiol* **19**(3): 276-9.
33. Ferrari, M., H. R. Figulla, M. Schlosser, I. Tenner, I. Frerichs, C. Damm, V. Guyenot, G. S. Werner und G. Hellige (2004). "Transarterial aortic valve replacement with a self expanding stent in pigs." *Heart* **90**(11): 1326-31.
34. Frank, S., A. Johnson und J. Ross, Jr. (1973). "Natural history of valvular aortic stenosis." *Br Heart J* **35**(1): 41-6.

35. Gorlin, R. und S. G. Gorlin (1951). "Hydraulic formula for calculation of the area of the stenotic mitral valve, other cardiac valves, and central circulatory shunts. I." Am Heart J **41**(1): 1-29.
36. Grube, E., L. Buellesfeld, R. Mueller, B. Sauren, B. Zickmann, D. Nair, H. Beucher, T. Felderhoff, S. Iversen und U. Gerckens (2008). "Progress and Current Status of Percutaneous Aortic Valve Replacement: Results of Three Device Generations of the CoreValve Revalving System." Circ Cardiovasc Intervent **1**(3): 167-175.
37. Grube, E., J. C. Laborde, B. Zickmann, U. Gerckens, T. Felderhoff, B. Sauren, A. Bootsvelde, L. Buellesfeld und S. Iversen (2005). "First report on a human percutaneous transluminal implantation of a self-expanding valve prosthesis for interventional treatment of aortic valve stenosis." Catheter Cardiovasc Interv **66**(4): 465-9.
38. Grube, E., G. Schuler, L. Buellesfeld, U. Gerckens, A. Linke, P. Wenaweser, B. Sauren, F. W. Mohr, T. Walther, B. Zickmann, S. Iversen, T. Felderhoff, R. Cartier und R. Bonan (2007). "Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high-risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis: device success and 30-day clinical outcome." J Am Coll Cardiol **50**(1): 69-76.
39. Gummert, J. F., A. Funkat, B. Osswald, A. Beckmann, W. Schiller, A. Krian, F. Beyersdorf, A. Haverich und J. Cremer (2009). "EuroSCORE overestimates the risk of cardiac surgery: results from the national registry of the German Society of Thoracic and Cardiovascular Surgery." Clin Res Cardiol.
40. Hanzel, G. S., P. J. Harriety, T. L. Schreiber und W. W. O'Neill (2005). "Retrograde percutaneous aortic valve implantation for critical aortic stenosis." Catheter Cardiovasc Interv **64**(3): 322-6.
41. Harken, D. E., H. S. Soroff, W. J. Taylor, A. A. Lefemine, S. K. Gupta und S. Lunzer (1960). "Partial and complete prostheses in aortic insufficiency." J Thorac Cardiovasc Surg **40**: 744-62.
42. Henry, W. L., A. DeMaria, R. Gramiak, D. L. King, J. A. Kisslo, R. L. Popp, D. J. Sahn, N. B. Schiller, A. Tajik, L. E. Teichholz und A. E. Weyman (1980). "Report of the American Society of Echocardiography Committee on Nomenclature and Standards in Two-dimensional Echocardiography." Circulation **62**(2): 212-7.
43. Huber, C. H., V. Goeber, P. Berdat, T. Carrel und F. Eckstein (2007). "Benefits of cardiac surgery in octogenarians--a postoperative quality of life assessment." Eur J Cardiothorac Surg **31**(6): 1099-105.
44. Iung, B., G. Baron, E. G. Butchart, F. Delahaye, C. Gohlke-Barwolf, O. W. Levang, P. Tornos, J. L. Vanoverschelde, F. Vermeer, E. Boersma, P. Ravaut und A. Vahanian (2003). "A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease." Eur Heart J **24**(13): 1231-43.
45. Kahlert, P., Al-Rashid F., Weber, M., Wendt, D., Heine, T., Kottenberg, E., Thielmann, M., Kühl H., Peters, J., Jakob, H.G., Sack, S., Erbel, R., Eggebrecht H. (2009 ). "Vascular Access Site Complications After Percutaneous Transfemoral Aortic Valve Implantation." Herz **34**(6): 458-67.
46. Kahlert, P., H. Eggebrecht, R. Erbel und S. Sack (2008). "A modified "preclosure" technique after percutaneous aortic valve replacement." Catheter Cardiovasc Interv **72**(6): 877-84.
47. Kojodjojo, P., N. Gohil, D. Barker, P. Youssefi, T. V. Salukhe, A. Choong, M. Koa-Wing, J. Bayliss, D. R. Hackett und M. A. Khan (2008). "Outcomes of elderly patients aged 80 and over with symptomatic, severe aortic stenosis: impact of patient's choice of refusing aortic valve replacement on survival." QJM **101**(7): 567-73.
48. Kolh, P., A. Kerzmann, L. Lahaye, P. Gerard und R. Limet (2001). "Cardiac surgery in octogenarians; peri-operative outcome and long-term results." Eur Heart J **22**(14): 1235-43.



49. Körfer, R., U. Schutt, K. Minami, D. Hartmann, H. Kortke und J. U. Luth (1995). "Left ventricular function in heart valve surgery: a multidisciplinary challenge." J Heart Valve Dis **4 Suppl 2**: S194-7.
50. Laborde, J. C., N. Borenstein, L. Behr, B. Farah und J. Fajadet (2005). "Percutaneous implantation of an aortic valve prosthesis." Catheter Cardiovasc Interv **65**(2): 171-4; discussion 175.
51. Langanay, T., B. De Latour, K. Ligier, T. Derieux, A. Agnino, J. P. Verhoye, H. Corbineau, J. Chaperon und A. Leguerrier (2004). "Surgery for aortic stenosis in octogenarians: influence of coronary disease and other comorbidities on hospital mortality." J Heart Valve Dis **13**(4): 545-52; discussion 552-3.
52. Lichtenstein, S. V., A. Cheung, J. Ye, C. R. Thompson, R. G. Carere, S. Pasupati und J. G. Webb (2006). "Transapical transcatheter aortic valve implantation in humans: initial clinical experience." Circulation **114**(6): 591-6.
53. Lutter, G., D. Kuklinski, G. Berg, P. Von Samson, J. Martin, M. Handke, P. Uhrmeister und F. Beyersdorf (2002). "Percutaneous aortic valve replacement: an experimental study. I. Studies on implantation." J Thorac Cardiovasc Surg **123**(4): 768-76.
54. Marchant, D., R. Schwartz, L. Chepurko und S. Katz (2000). "Access site management after aortic valvuloplasty using a suture mediated closure device: clinical experience in 4 cases." J Invasive Cardiol **12**(9): 474-7.
55. Michaels, A. D. und T. A. Ports (2001). "Use of a percutaneous arterial suture device (Perclose) in patients undergoing percutaneous balloon aortic valvuloplasty." Catheter Cardiovasc Interv **53**(4): 445-7.
56. Michel, P., F. Roques und S. A. Nashef (2003). "Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients?" Eur J Cardiothorac Surg **23**(5): 684-7; discussion 687.
57. Moazami, N., M. Bessler, M. Argenziano, A. F. Choudhri, S. E. Cabreriza, J. D. Al-lendorf, E. A. Rose und M. C. Oz (1996). "Transluminal aortic valve placement. A feasibility study with a newly designed collapsible aortic valve." ASAIO J **42**(5): M381-5.
58. Mortasawi, A., S. Gehle, T. Schroder, I. C. Ennker, U. Rosendahl, F. Dalladaku, S. Bauer, A. Albert und J. Ennker (2000). "[Aortic valve replacement in 80- and over 80-year-old patients. Short-term and long-term results]." Z Gerontol Geriatr **33**(6): 438-46.
59. Mullany, C. J. (2000). "Aortic valve surgery in the elderly." Cardiol Rev **8**(6): 333-9.
60. O'Brien, K. D., J. L. Probstfield, M. T. Caulfield, K. Nasir, J. Takasu, D. M. Shavelle, A. H. Wu, X. Q. Zhao und M. J. Budoff (2005). "Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium." Arch Intern Med **165**(8): 858-62.
61. Odderson, I. R. (1999). "The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management." Phys Med Rehabil Clin N Am **10**(4): 787-800, vii.
62. Opfermann, U. T., A. A. Peivandi, M. Dahm, H. Hilgenstock, G. Hafner, A. Loos und H. Oelert (2001). "Postoperative patterns and kinetics of cTnI, cTnT, CK-MB-activity and CK-activity after elective aortic valve replacement." Swiss Med Wkly **131**(37-38): 550-5.
63. Osswald, B. R., V. Gegouskov, D. Badowski-Zyla, U. Tochtermann, G. Thomas, S. Hagl und E. H. Blackstone (2009). "Overestimation of aortic valve replacement risk by EuroSCORE: implications for percutaneous valve replacement." Eur Heart J **30**(1): 74-80.
64. Otto, C. M., B. K. Lind, D. W. Kitzman, B. J. Gersh und D. S. Siscovick (1999). "Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly." N Engl J Med **341**(3): 142-7.
65. Otto, C. M., M. C. Mickel, J. W. Kennedy, E. L. Alderman, T. M. Bashore, P. C. Block, J. A. Brinker, D. Diver, J. Ferguson, D. R. Holmes, Jr. et al. (1994). "Three-year outcome after balloon aortic valvuloplasty. Insights into prognosis of valvular aortic stenosis." Circulation **89**(2): 642-50.

66. Pai, R. G., P. Varadarajan und A. Razzouk (2008). "Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction." Ann Thorac Surg **86**(6): 1781-9.
67. Pereira, J. J., M. S. Lauer, M. Bashir, I. Afridi, E. H. Blackstone, W. J. Stewart, P. M. McCarthy, J. D. Thomas und C. R. Asher (2002). "Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction." J Am Coll Cardiol **39**(8): 1356-63.
68. Piazza, N., E. Grube, U. Gerckens, P. den Heijer, A. Linke, O. Luha, A. Ramondo, G. Ussia, P. Wenaweser, S. Windecker, J. C. Laborde, P. de Jaegere und P. W. Serruys (2008). "Procedural and 30-day outcomes following transcatheter aortic valve implantation using the third generation (18 Fr) corevalve revalving system: results from the multicentre, expanded evaluation registry 1-year following CE mark approval." EuroIntervention **4**(2): 242-9.
69. Piazza, N., Y. Onuma, E. Jesserun, P. P. Kint, A.-M. Maugenest, R. H. Anderson, P. P. T. de Jaegere und P. W. Serruys (2008). "Early and Persistent Intraventricular Conduction Abnormalities and Requirements for Pacemaking After Percutaneous Replacement of the Aortic Valve." J Am Coll Cardiol Intv **1**(3): 310-316.
70. Pohle, K., R. Maffert, D. Ropers, W. Moshage, N. Stilianakis, W. G. Daniel und S. Achenbach (2001). "Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors." Circulation **104**(16): 1927-32.
71. Powell, D. E., P. A. Tunick, B. P. Rosenzweig, R. S. Freedberg, E. S. Katz, R. M. Applebaum, J. L. Perez und I. Kronzon (2000). "Aortic valve replacement in patients with aortic stenosis and severe left ventricular dysfunction." Arch Intern Med **160**(9): 1337-41.
72. Roques, F., S. A. Nashef, P. Michel, E. Gauducheau, C. de Vincentiis, E. Baudet, J. Cortina, M. David, A. Faichney, F. Gabrielle, E. Gams, A. Harjula, M. T. Jones, P. P. Pintor, R. Salamon und L. Thulin (1999). "Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients." Eur J Cardiothorac Surg **15**(6): 816-22; discussion 822-3.
73. Rosenhek, R., T. Binder, G. Maurer und H. Baumgartner (2003). "Normal values for Doppler echocardiographic assessment of heart valve prostheses." J Am Soc Echocardiogr **16**(11): 1116-27.
74. Rosenhek, R., F. Rader, N. Loho, H. Gabriel, M. Heger, U. Klaar, M. Schemper, T. Binder, G. Maurer und H. Baumgartner (2004). "Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis." Circulation **110**(10): 1291-5.
75. Ross, J., Jr. und E. Braunwald (1968). "Aortic stenosis." Circulation **38**(1 Suppl): 61-7.
76. Sack, S., P. Kahlert, S. Khandanpour, C. Naber, S. Philipp, S. Mohlenkamp, B. Sievers, H. Kalsch und R. Erbel (2008). "Revival of an old method with new techniques: balloon aortic valvuloplasty of the calcified aortic stenosis in the elderly." Clin Res Cardiol **97**(5): 288-297.
77. Sack, S., C. Naber, P. Kahlert, N. Malyar, A. Gutersohn, H. Eggebrecht, R. Ley, H. G. Jakob und R. Erbel (2005). "[Percutaneous heart valve implantation in the aortic position]." Herz **30**(5): 433-7.
78. Sadaniantz, A., R. Malhotra und K. S. Korr (1989). "Transient acute severe aortic regurgitation complicating balloon aortic valvuloplasty." Cathet Cardiovasc Diagn **17**(3): 186-9.
79. Sakthi, C., H. Yee und A. Kotlewski (2005). "Overestimation of aortic valve gradient measured by Doppler echocardiography in patients with aortic stenosis." Catheter Cardiovasc Interv **65**(2): 176-9.
80. Schiller, N. B., P. M. Shah, M. Crawford, A. DeMaria, R. Devereux, H. Feigenbaum, H. Gutgesell, N. Reichek, D. Sahn, I. Schnittger et al. (1989). "Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American

- Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms." J Am Soc Echocardiogr **2**(5): 358-67.
81. Schwarz, F., P. Baumann, J. Manthey, M. Hoffmann, G. Schuler, H. C. Mehmel, W. Schmitz und W. Kubler (1982). "The effect of aortic valve replacement on survival." Circulation **66**(5): 1105-10.
  82. Shareghi, S., L. Rasouli, D. M. Shavelle, S. Burstein und R. V. Matthews (2007). "Current results of balloon aortic valvuloplasty in high-risk patients." J Invasive Cardiol **19**(1): 1-5.
  83. Sinhal, A., L. Altwegg, S. Pasupati, K. H. Humphries, M. Allard, P. Martin, A. Cheung, J. Ye, C. Kerr, S. V. Lichtenstein und J. G. Webb (2008). "Atrioventricular Block After Transcatheter Balloon Expandable Aortic Valve Implantation." J Am Coll Cardiol Interv **1**(3): 305-309.
  84. Sochman, J., J. H. Peregrin, D. Pavcnik, H. Timmermans und J. Rosch (2000). "Percutaneous transcatheter aortic disc valve prosthesis implantation: a feasibility study." Cardiovasc Intervent Radiol **23**(5): 384-8.
  85. Soler-Soler, J. und E. Galve (2000). "Worldwide perspective of valve disease." Heart **83**(6): 721-5.
  86. Solomon, L. W., B. Fusman, N. Jolly, A. Kim und T. Feldman (2001). "Percutaneous suture closure for management of large French size arterial puncture in aortic valvuloplasty." J Invasive Cardiol **13**(8): 592-6.
  87. Sundt, T. M., M. S. Bailey, M. R. Moon, E. N. Mendeloff, C. B. Huddleston, M. K. Pasque, H. B. Barner und W. A. Gay, Jr. (2000). "Quality of life after aortic valve replacement at the age of >80 years." Circulation **102**(19 Suppl 3): III70-4.
  88. Talano JV, M. B. (2002). "Aortic Stenosis." eMedicine Journal.
  89. Tarantini, G., P. Buja, R. Scognamiglio, R. Razzolini, G. Gerosa, G. Isabella, A. Ramondo und S. Iliceto (2003). "Aortic valve replacement in severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: determinants of cardiac mortality and ventricular function recovery." Eur J Cardiothorac Surg **24**(6): 879-85.
  90. Taylor, R. (1990). "Evolution of the continuity equation in the Doppler echocardiographic assessment of the severity of valvular aortic stenosis." J Am Soc Echocardiogr **3**(4): 326-30.
  91. U. Hoppe, M. B., R. Dietz, P. Hanrath, H. K. Kroemer, A. Osterspey, A. A. Schmaltz, E. Erdmann (2005). "Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz." Z Kardiologie **94**(8): 488-509.
  92. Vahanian, A., O. Alfieri, N. Al-Attar, M. Antunes, J. Bax, B. Cormier, A. Cribier, P. De Jaegere, G. Fournial, A. P. Kappetein, J. Kovac, S. Ludgate, F. Maisano, N. Moat, F. Mohr, P. Nataf, L. Pierard, J. L. Pomar, J. Schofer, P. Tornos, M. Tuzcu, B. van Hout, L. K. Von Segesser und T. Walther (2008). "Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)." Eur Heart J **29**(11): 1463-70.
  93. Vahanian, A., H. Baumgartner, J. Bax, E. Butchart, R. Dion, G. Filippatos, F. Flachskampf, R. Hall, B. Iung, J. Kasprzak, P. Nataf, P. Tornos, L. Torracca und A. Wenink (2007). "Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology." Eur Heart J **28**(2): 230-68.
  94. Vejlsted, H., K. Skagen, P. F. Hansen und E. Halkier (1984). "Immediate and long-term results in aortic valve replacement." Scand J Thorac Cardiovasc Surg **18**(1): 41-4.
  95. Webb, J. G., L. Altwegg, R. H. Boone, A. Cheung, J. Ye, S. Lichtenstein, M. Lee, J. B. Masson, C. Thompson, R. Moss, R. Carere, B. Munt, F. Nietlispach und K. Humphries (2009). "Transcatheter Aortic Valve Implantation. Impact on Clinical and Valve-Related Outcomes." Circulation **119**(23):3009-16.

96. Webb, J. G., M. Chandavimol, C. R. Thompson, D. R. Ricci, R. G. Carere, B. I. Munt, C. E. Buller, S. Pasupati und S. Lichtenstein (2006). "Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery." *Circulation* **113**(6): 842-50.
97. Webb, J. G., S. Pasupati, K. Humphries, C. Thompson, L. Altwegg, R. Moss, A. Sinhal, R. G. Carere, B. Munt, D. Ricci, J. Ye, A. Cheung und S. V. Lichtenstein (2007). "Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis." *Circulation* **116**(7): 755-63.
98. The World Medical Association (2008). "The Declaration of Helsinki." Retrieved 23.01.2009, 2009, from <http://www.wma.net/e/policy/b3.htm>.

## 7 Anhang

### 7.1 Ergebnistabellen und –abbildungen

Tabelle I: Allgemeine präinterventionelle Daten

Variable	MW ± SA	N	Prozent
<b>Patienten (n)</b>		45	100
<b>Alter</b>	78,60 ± 5,34		
♀	79,36 ± 4,75		
♂	77,65 ± 5,99		
<b>Alter ≥ 75</b>		35	78
<b>Geschlecht</b>			
♀		25	56
♂		20	44
<b>NYHA I</b>		0	0
<b>NYHA II</b>		4	9
<b>NYHA III</b>		31	69
<b>NYHA IV</b>		10	22
<b>Porzellanaorta</b>		3	7
<b>Dialyse</b>		7	16

Tabelle II: Kardiale präinterventionelle Daten

Variable	N	Prozent
<b>Koronare Herzerkrankung</b>	23	51
1-Gefäß-KHK	6	13
2-Gefäß-KHK	8	18
3-Gefäß-KHK	9	20
<b>Vorherige koronare Stentintervention</b>	14	31
<b>Vorherige Bypass OP</b>	7	16
CCS 0	23	51
CCS I	12	27
CCS II	8	18
CCS III	2	4
CCS IV	0	0
<b>Kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>		
Hypertonus	42	93
Hypercholesterinämie	35	78
Adipositas	24	53
Diabetes Mellitus	15	33
Familiäre Prädisposition	12	27
Nikotinabusus	10	22

Tabelle III: Aufschlüsselung des (log) EuroSCORE

Variable	MW	SA	Anzahl	Prozent
<b>EuroSCORE (log)</b>	20,80	± 11,55		
♀	18,81	± 9,98		
♂	23,28	± 13,09		
<b>Patienten Faktoren</b>				
Weibliches Geschlecht			25	56
COPD ≥ II			11	24
Extrakardiale arterielle Verschlusskrankheit			11	24
Neurologische Erkrankung			4	9
Vorangegangene Herzoperation			6	13
Serum Kreatinin > 200 µmol/l (> 2,3 mg/dl)			10	22
Aktive Endokarditis			0	0
Kritischer präoperativer Zustand			0	0
<b>Kardiale Faktoren</b>				
Instabile Angina Pectoris			0	0
Eingeschränkte LV-Funktion (EF 30-50%)			20	44
Schlechte LV-Funktion (EF < 30%)			7	16
Myokardinfarkt in den letzten drei Monaten			3	7
Pulmonale Hypertonie			13	29
<b>Operationsfaktoren</b>				
Notfall			0	0
Keine alleinige Bypass-Operation			45	100
Operation an thorakaler Aorta			0	0
Septumruptur nach Myokardinfarkt			0	0

Tabelle IV: Daten zur Implantation

<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>MW ± SA</b>
OP-Dauer (h)	45	2:22 ± 0:47
Strahlenbelastung (μGym <sup>2</sup> )	45	27398 ± 50282
Strahlungsdauer (h)	45	0:17:44 ± 0:06:39
Kontrastmittel (ml)	45	273,64 ± 101,45
Heparin während Intervention (IE)	45	8775 ± 3275,69
Rapid Pacing (s <sup>-1</sup> )	45	191,22 ± 15,52
<b>Variable</b>	<b>N</b>	<b>Prozent</b>
Erfolgreiche Implantation	45	100
Vorherige Valvuloplastie	45	100
Wechsel zum chirurgischen Aortenklappenersatz	0	0
Notoperation des Herzens	0	0
Nachdilatation nach Implantation	6	13

Tabelle V: Mortalität zu den Nachbeobachtungszeitpunkten

	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Interventionelle Letalität (n=45)</b>	1	2,2%
<b>30-Tages-Mortalität (n=45)</b>	4	8,8%
<b>3-Monats-Mortalität (n=45)</b>	5	11,1%
<b>6-Monats-Mortalität (n=45)</b>	6	13,3%

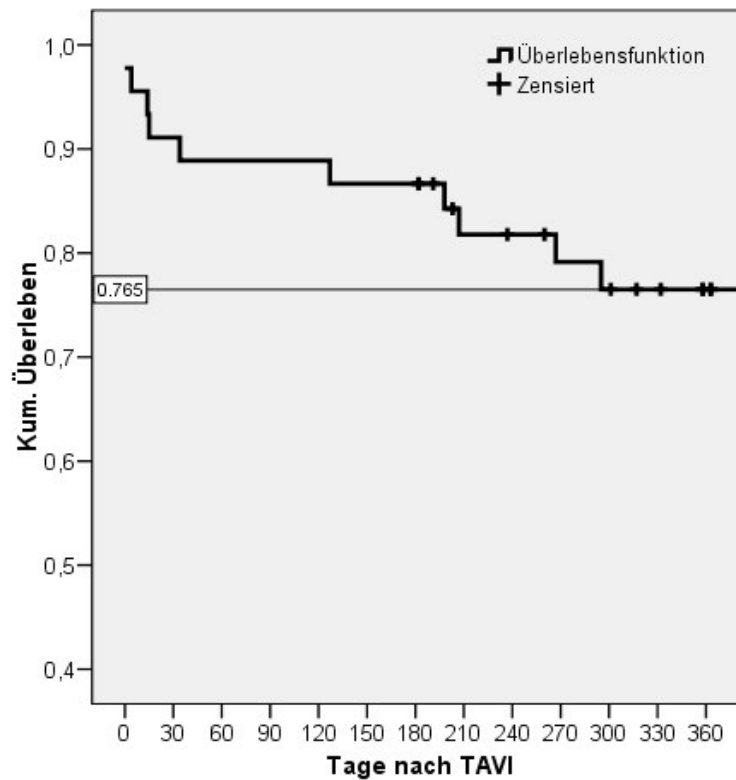


Abbildung I: Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens

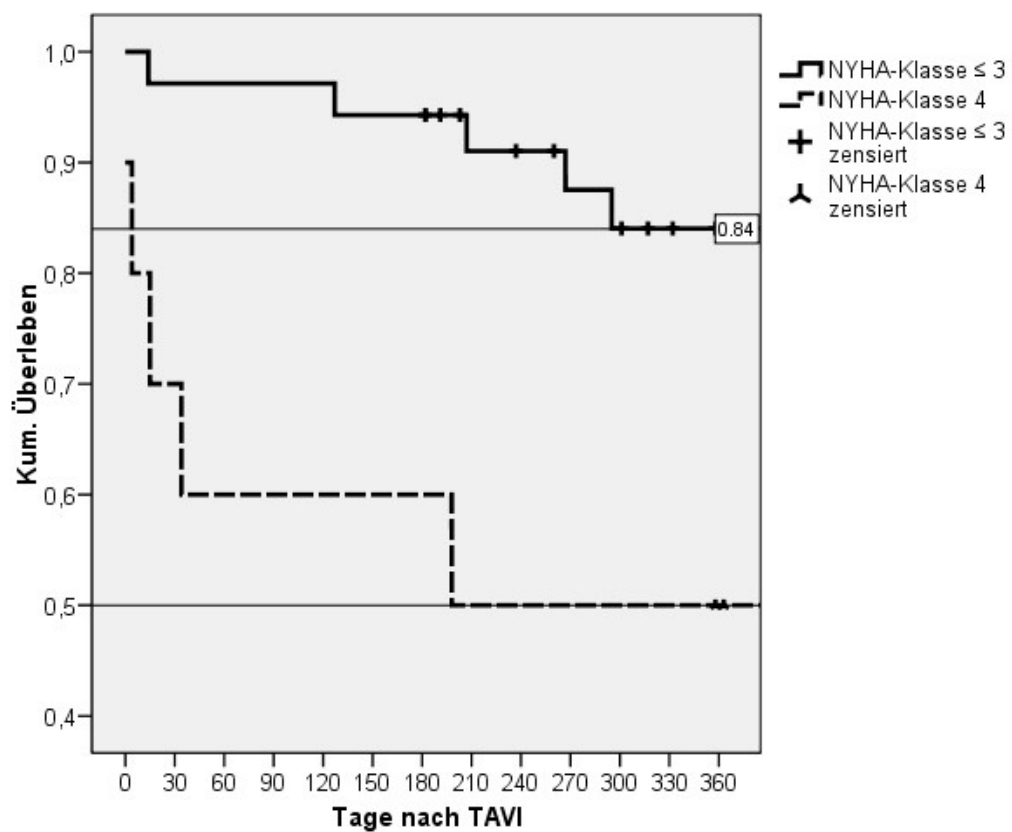


Abbildung II: Kaplan-Meier-Analyse zur NYHA Klassifikation



Tabelle VI: Hämodynamische Akutergebnisse (invasive Messung)

	Vor Implantation		Nach Implantation		p-Wert
	N	MW $\pm$ SA	N	MW $\pm$ SA	
<b>Druckgradient max (mmHg)</b>	45	67,13 $\pm$ 37,23	44	11,61 $\pm$ 11,84	<0,01
<b>Druckgradient mittel (mmHg)</b>	45	50,07 $\pm$ 21	44	6,53 $\pm$ 5,9	<0,01
<b>KÖF gesamt (cm<sup>2</sup>)</b>	45	0,70 $\pm$ 0,24	44	1,99 $\pm$ 0,65	<0,01
<b>KÖF - 23mm Prothese (cm<sup>2</sup>)</b>	16	0,59 $\pm$ 0,23	16	1,68 $\pm$ 0,38	<0,01
<b>KÖF - 26mm Prothese (cm<sup>2</sup>)</b>	29	0,77 $\pm$ 0,23	28	2,19 $\pm$ 0,71	
<b>HZV (l/min)</b>	45	4,21 $\pm$ 1,19	44	4,9 $\pm$ 1,37	<0,01
<b>HF (min<sup>-1</sup>)</b>	45	66,14 $\pm$ 12,53	44	68,18 $\pm$ 12,81	<0,05

Tabelle VII: Echokardiographische Evaluation der Hämodynamik vor Implantation sowie im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums von sechs Monaten

	Ausgangswert		Entlassung		3 Monate		6 Monate	
	N	MW ± SA	N	MW ± SA Sign.	N	MW ± SA	N	MW ± SA
Druckgradient max (mmHg)	45	83 31	39	25 11 **	36	23 9	30	27 11
Druckgradient mittel (mmHg)	45	49 18	39	13 6 **	36	13 5	30	15 7
KÖF (cm <sup>2</sup> )	45	0,6 0,2	39	1,5 0,3 **	36	1,6 0,3	30	1,4 0,3
KÖF - 23mm Prothese (cm <sup>2</sup> )	16	0,59 0,21	16	1,43 0,32 **	15	1,46 0,23	12	1,43 0,19
KÖF - 26mm Prothese (cm <sup>2</sup> )	29	0,6 0,16	23	1,59 0,27 **	21	1,65 0,34	18	1,46 0,33
EF (%)	45	50 14	39	52 12	36	54 10	30	55 10

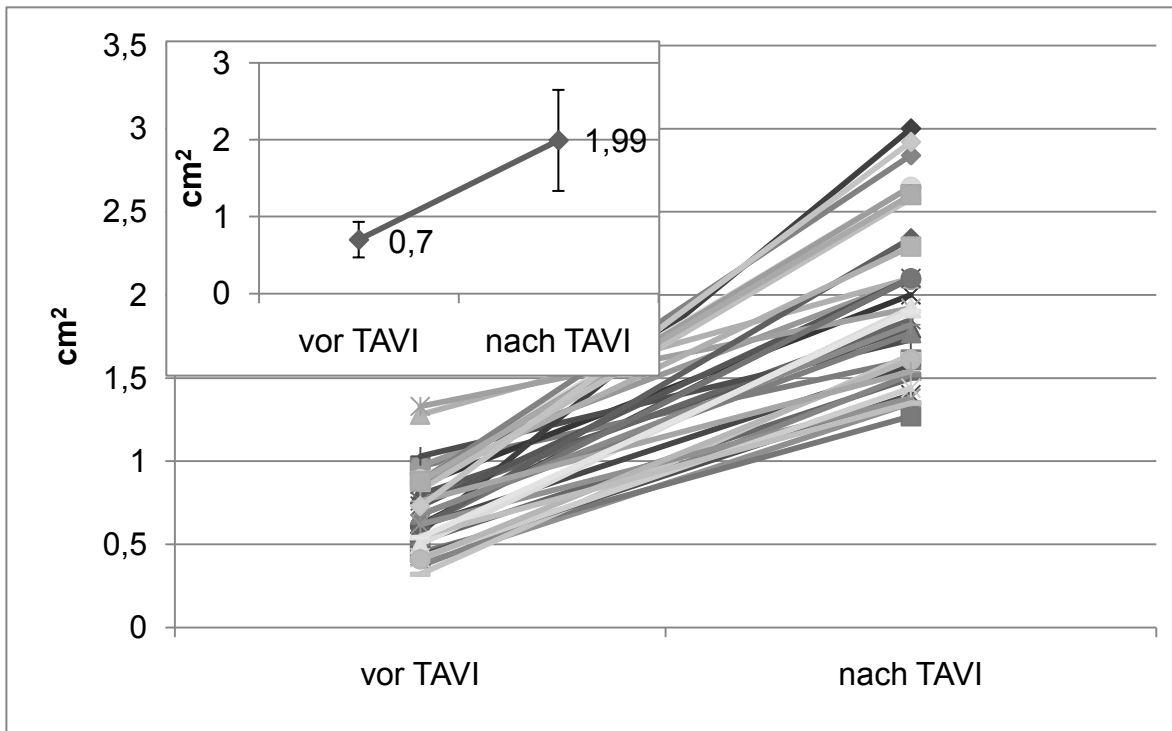


Abbildung III: Klappenöffnungsfläche (invasiv) vor und nach TAVI (TAVI = Transcatheter Aortic Valve Implantation)

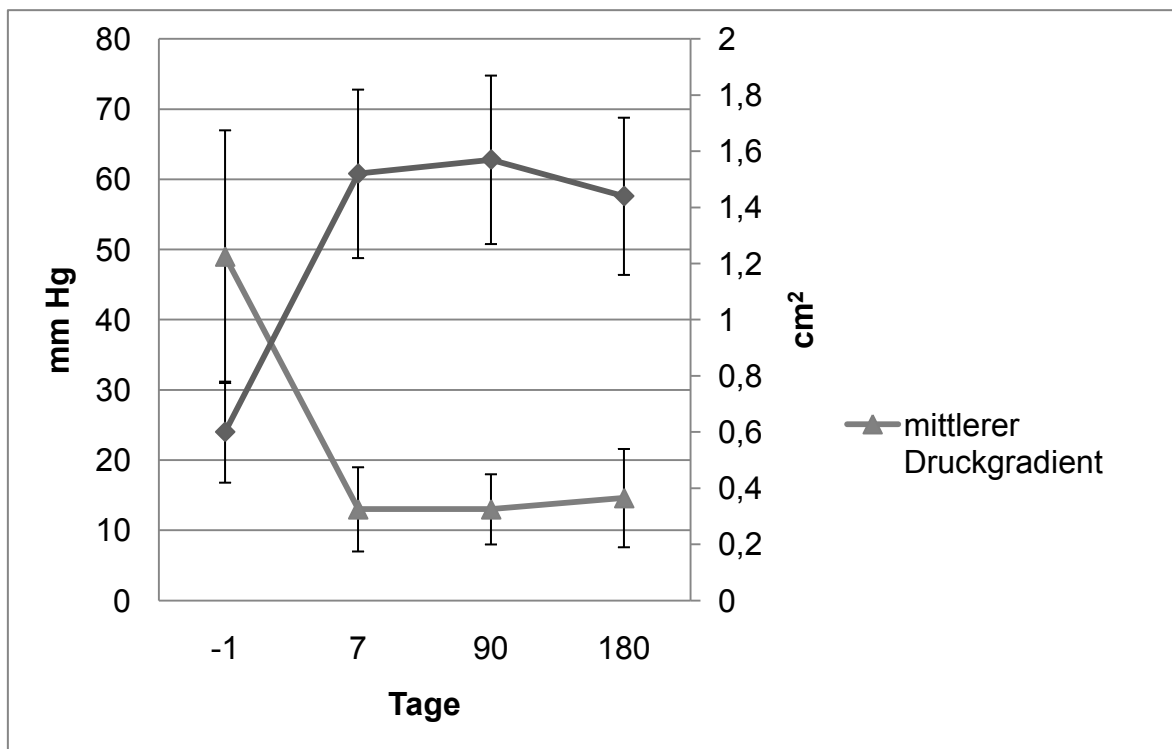


Abbildung IV: Aortenklappenöffnungsfläche und mittlerer Druckgradient (echokardiographische Messung) bis zu einem halben Jahr nach TAVI (TAVI= Transcatheter Aortic Valve Implantation)

Tabelle VIII: Aortenklappeninsuffizienz in der transthorakalen Echokardiographie

	Ausgangswert (n= 45)				Entlassung (n= 39)				3 Monate (n= 36)				6 Monate (n= 30)			
	Anzahl	Median	Min.	Max.	Anzahl	Median	Min.	Max.	Anzahl	Median	Min.	Max.	Anzahl	Median	Min.	Max.
Aortenin- suffizienz- Grad		1	0	3		1	0	2		1,5	0	3		1	0	3
0	8	ns →			5	ns →			5	ns →			3			
1	23				22				19				20			
2	12				12				11				6			
3	2				0				1				1			
	MW ± SA				MW ± SA				MW ± SA				MW ± SA			
Pressure- half-time der Aorten- insuffizienz (ms)	474 ± 119				406 ± 156 *				452 ± 128				462 ± 145			
23mm- Pro- these (N=16)	482,11 ± 102,4				445,46 ± 165,08				465,94 ± 150,97				469,64 ± 154,10			
26mm- Pro- these (N=29)	468,74 ± 132,31				369,52 ± 145,2				442,99 ± 115,29				456,42 ± 148,57			

Tabelle IX: Paravalvuläre und zentrale Lecks in der transthorakalen Echokardiographie

	Entlassung (N=39)				3 Monate (N=36)				6 Monate (N=30)			
Anzahl Leckagen	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
paravalvuläres Leck	15	21	2	1	11	19	4	2	8	17	4	1
		24 (62%)				25 (69%)				22 (73%)		
23mm-Prothese	4	12	0	0	3	10	1	1	3	9	2	0
		12 (75%)				12 (80%)				11 (79%)		
26mm-Prothese	11	9	2	1	8	9	3	1	5	8	2	1
		12 (52%)				13 (62%)				11 (69%)		
zentrales Leck	32	7	0	0	31	5	0	0	26	4	0	0
		7 (18%)				5 (14%)				4 (13%)		
23mm-Prothese	16	0	0	0	14	0	0	0	12	1	0	0
		0				0				1 (8%)		
26mm-Prothese	16	7	0	0	17	5	0	0	14	3	0	0
		7 (30%)				5 (23%)				3 (18%)		

Tabelle X: Kardiale Komplikationen

Tag	Pat	Alter/ Geschlecht	EuroSCORE/ LVEF [%]	Komplikation
1	39	81 / m	6 / 58	bei Rapid Pacing zur Positionierung Induktion von Kammerflimmern, nach Defibrillation wieder Sinusrhythmus
1	43	76 / m	38 / 45	Im Anschluss an Nachdilatation kardio-pulmonale Reanimation notwendig
1	8 10 12 20 23	67 / m 75 / w 86 / w 84 / w 79 / w	8 / 37 9 / 60 22 / 54 6 / 55 11 / 50	kompletter AV-Block mit konsekutiver Schrittmacher-Anlage
1	27	69 / w	7 / 62	Drahtperforation, Perikardtamponade

Tabelle XI: Gefäßkomplikationen während Implantation, Patientennummern in Klammern angegeben (AIE = Arteria iliaca externa)

Lokalisation	chirurgische Versorgung	interventionelle Versorgung	
	Zugangs-assoziert	Zugangs-assoziert	Verschluss-systemassoziert
Dissektion der AIE	3 (4,34,38)	3 (21,30,44)	0
Dissektion der AIE mit retroperitonealer Einblutung	2 (12,40)	0	0
Dissektion der A. femoralis	2 (3,32)	0	0
Verschluss der A. femoralis	1 (20)	1 (45)	2 (41,43)
Gesamt	8	6	

Tabelle XII: Todesfälle

Tag	Pat	Alter/ Geschlecht	EuroSCORE/ LVEF [%]	Todesursache
1	5	82 / m	34 / 20	nach erfolgreicher Implantation, elektromechanische Entkopplung, Tod (Tag 1)
1	6	82 / m	30 / 11	Herzdruckmassage bei Asystolie während Implantation; Kammerflimmern am Tag 5 während Dialyse, Tod (Tag 5)
1	25	79 / m	9 / 57	Drahtperforation, Perikardtamponade, Klap- penendokarditis; Tod (Tag 14)
16	42	71 / w	28 / 57	Unbekannte Todesursache drei Tage nach Entlassung
34	37	82 / m	52 / 45	Akutes Lungenödem, Pneumonie, Tod (Tag 34)
127	38	82 / w	16 / 61	Unbekannte Todesursache (Tag 127)

Tabelle XIII: Krankenhausaufenthalt nach Aortenklappenimplantation auf Intensiv- und auf Normalstation

	N	Minimum	Maximum	Median	MW ± SA
Intensivstation	44	0	77	2	6,6 ± 12,7
Normalstation	44	0	38	11	14,0 ± 10,1

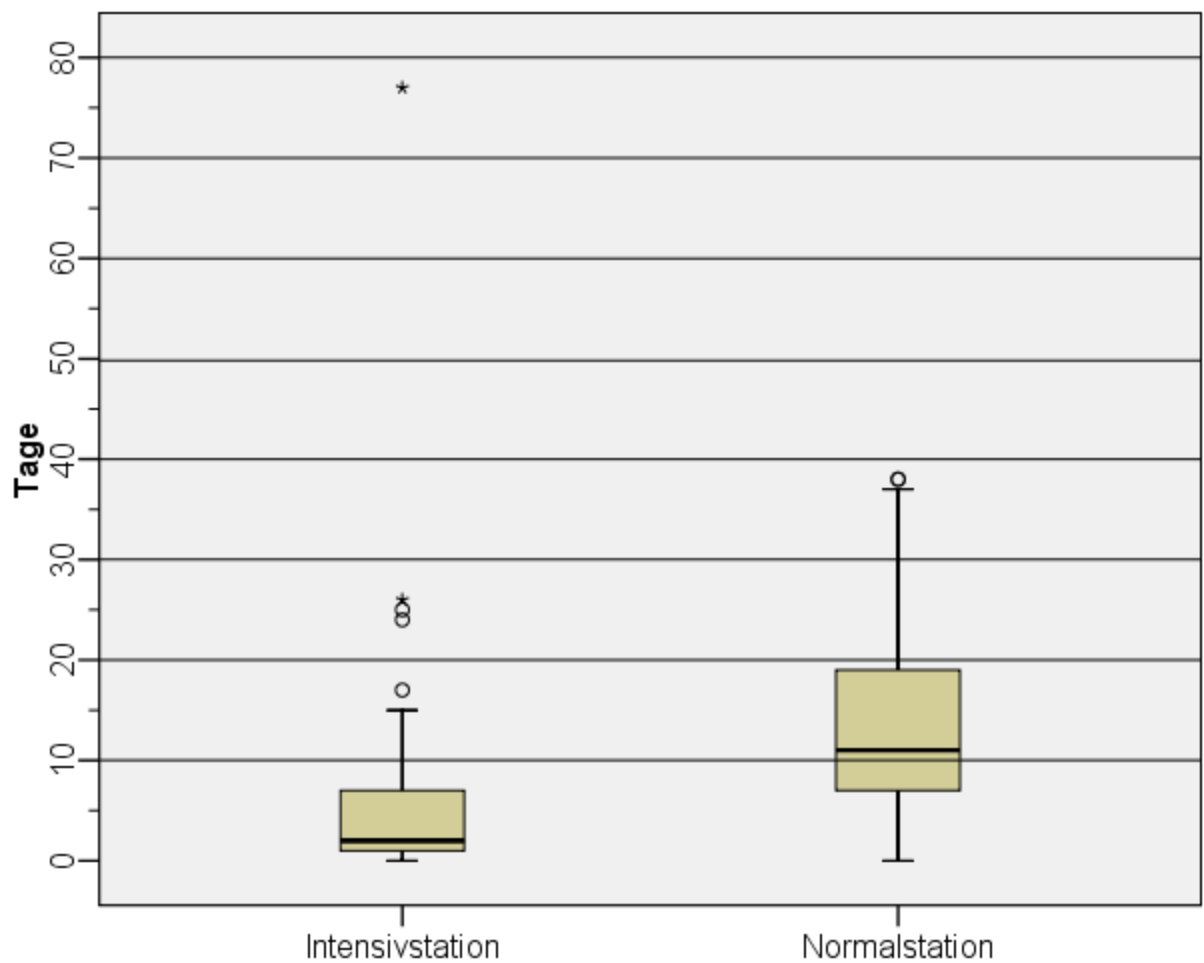


Abbildung V: Postinterventioneller Aufenthalt auf Intensiv- und Normalstation nach TAVI (○ = Ausreißer mit mehr als 1,5 Interquartilsabständen, \* = Ausreißer mit mehr als 3 Interquartilsabständen)

Tabelle XIV: Verlauf der linksventrikulären Muskelmasse (LVMM) und der Ejektionsfraktion (EF)

	Ausgangswert (N= 45)	Entlassung (N= 39)	3 Monate (N= 36)	6 Monate (N= 30)	Signifi- kanz
	MW ± SA	MW ± SA	MW ± SA	MW ± SA	
<b>EF</b>	49,83 ±14,22	51,5 ± 12,3	53,64 ± 9,69	55,31 ± 9,75 *	p-Wert: 0,039
<b>LVMM</b>	159,96 ± 51,41	148,48 ± 51,85	153,50 ± 42,06	151,60 ± 44,14	NS



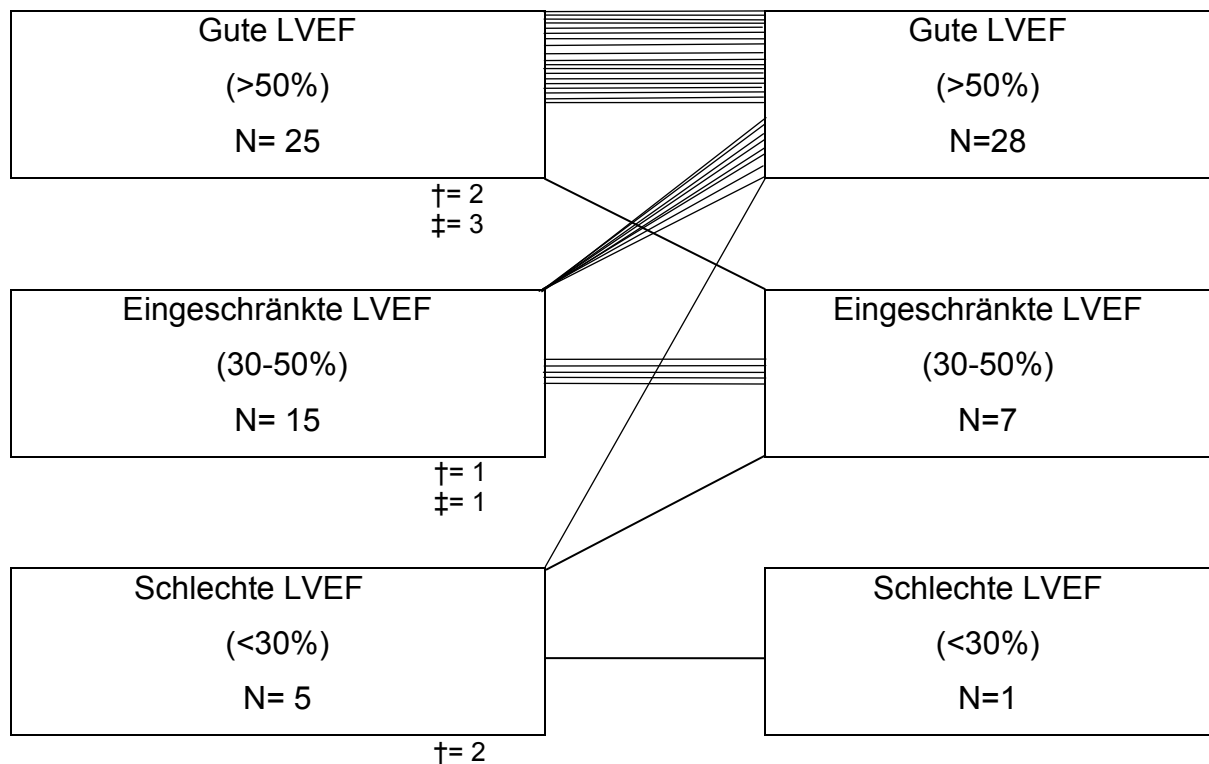


Abbildung VI: Einteilung in gute, eingeschränkte und schlechte Ejektionsfraktion vor und drei Monate nach TAVI († =verstorben; ‡= telefonisches Follow-Up)

Tabelle XV: NYHA-Status und CCS-Status im Verlauf nach TAVI

	Ausgangswert (N= 45)				3 Monate (N= 40)				6 Monate (N= 39)			
	Median	Min.	Max.	Anzahl	Median	Min.	Max.	Anzahl	Median	Min.	Max.	Anzahl
<b>NYHA</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>		<b>1</b>	<b>1</b>	<b>3</b>		<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	
NYHA I				0	p < 0,01 →			27	ns →			28
NYHA II				4				11				10
NYHA III				31				2				1
NYHA IV				10				0				0
<b>CCS</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	
CCS 0				23	p < 0,01 →			34	ns →			35
CCS I				12				5				4
CCS II				8				1				0
CCS III				2				0				0
CCS IV				0				0				0

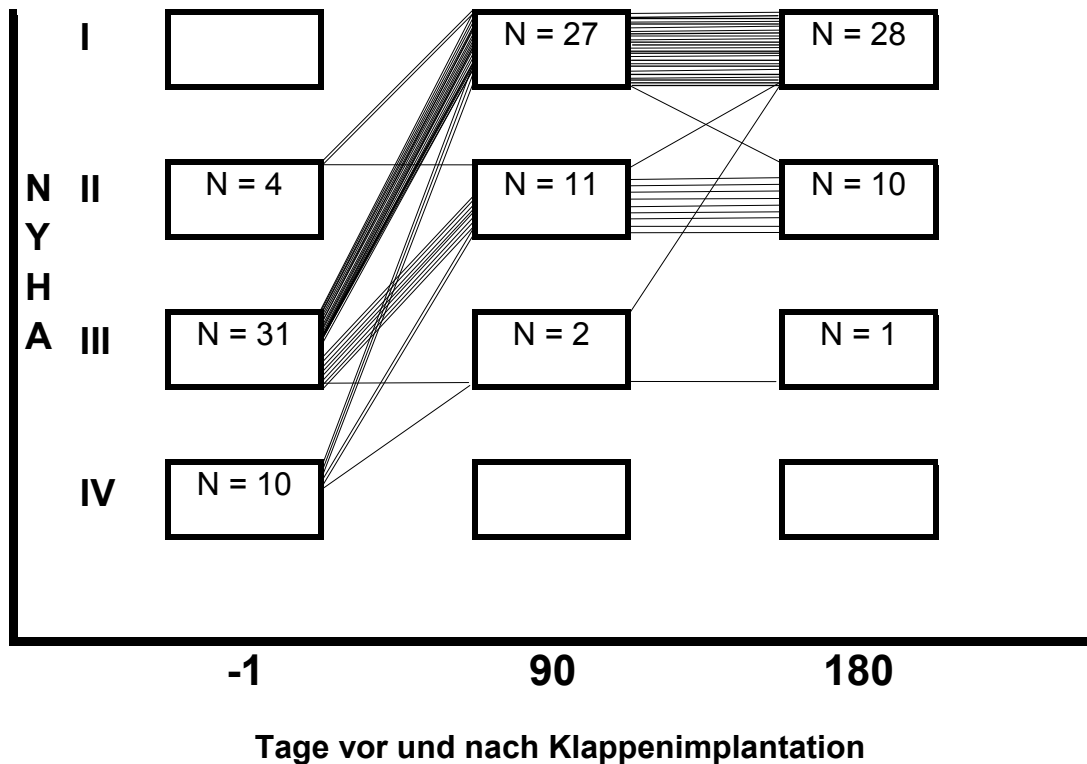


Abbildung VII: NYHA-Status vor und nach Klappenimplantation.

Tabelle XVI: Herz-Thorax-Quotient (HTQ) vor und nach TAVI

	Ausgangswert		Entlassung		3 Monate		6 Monate	
	N	MW SA ±	N	MW SA ±	N	MW SA ±	N	MW SA ±
<b>HTQ</b>	42	0,53 0,08	23	0,51 0,05	28	0,51 0,06	22	0,51 0,05
				*				

Tabelle XVII: Auswertung der Fragen zur Lebensqualität

	Ausgangswert (N= 43)				3 Monate (N= 32)				6 Monate (N= 25)				
	Anzahl %	Median	Min	Max	Anzahl %	Median	Min	Max	Anzahl %	Median	Min	Max	
QOL # 1		2	1	3		2	1	2		1,5	1	2	
Antwort 1	6	p < 0,01 ➡			15	ns ➡			12	ns ➡			
	14				47				48				
	Antwort 2				36				17				13
					84				53				52
	Antwort 3				1				0				0
					2				0				0
	MW ± SA	Median	Min	Max	MW ± SA Sign.	Median	Min	Max	MW ± SA Sign.	Median	Min	Max	
QOL # 2	50,1 18,3	50	15	95	63,8 17,6 **	67	25	90	65,2 19,2 ns	70	20	90	

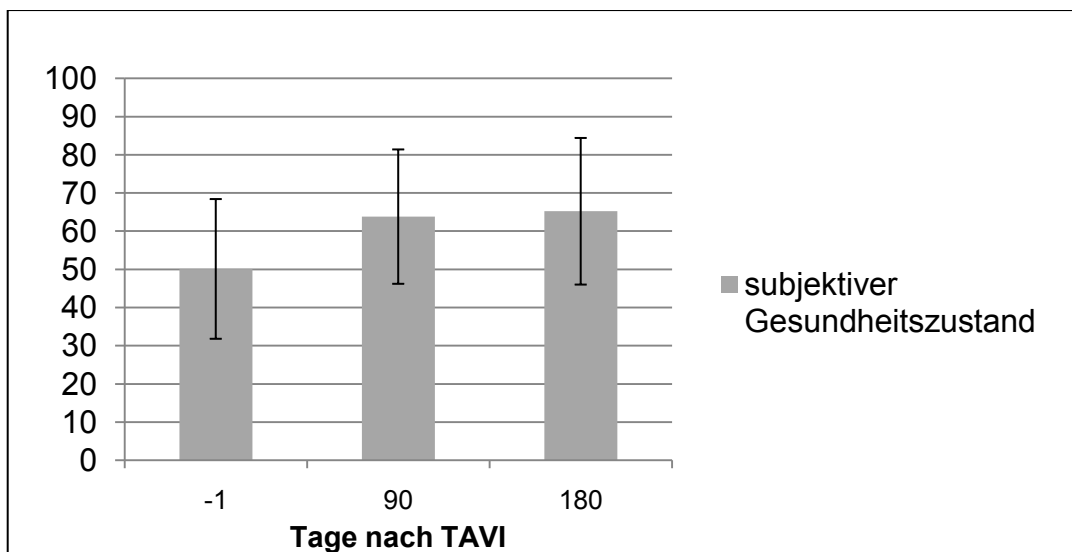


Abbildung VIII: Subjektiver Gesundheitszustand auf einer Skala von 1 bis 100 vor und nach TAVI

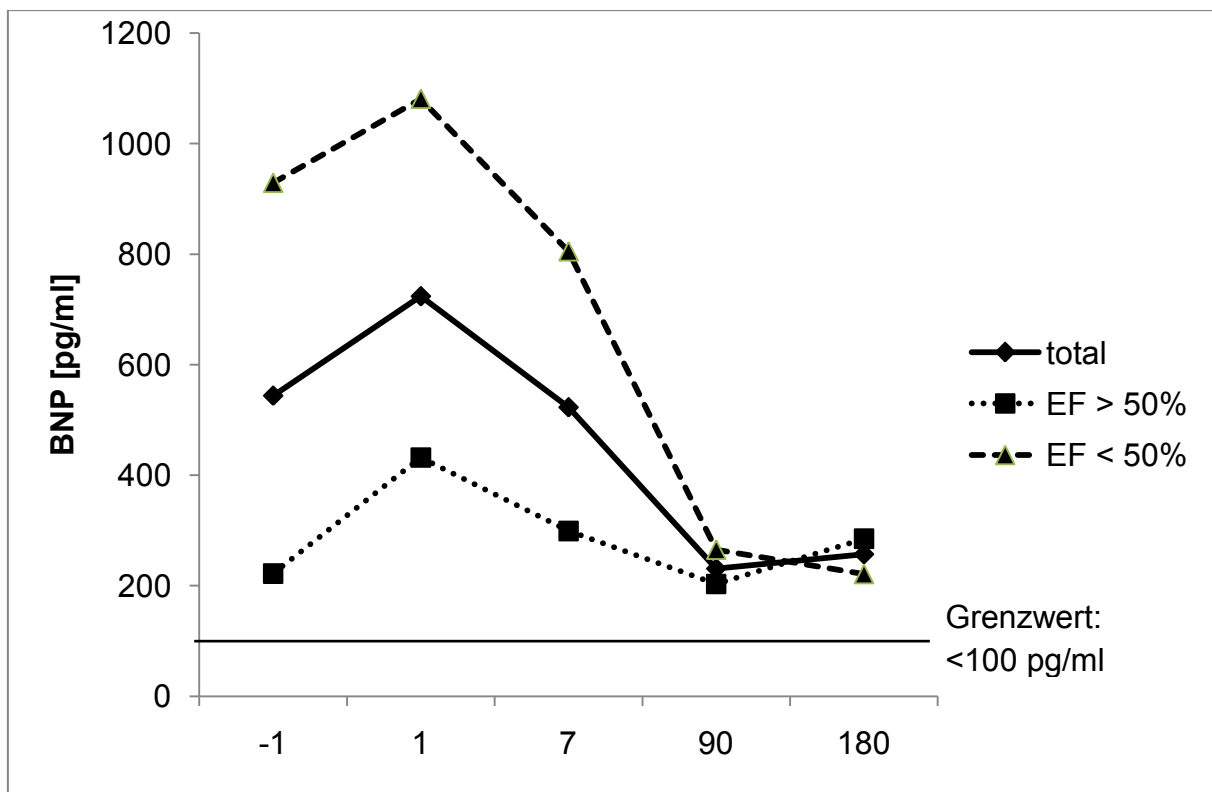


Abbildung IX: BNP (Brain Natriuretic Peptide) Verlauf nach TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation) im gesamten Kollektiv sowie bei guter und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion

Tabelle XVIII: Blutparameter (die Signifikanzzeichen beziehen sich jeweils auf den Wert des vorherigen Zeitpunktes)

	Ausgangswert (N= 45)	6h post (N= 43)	24h post (N= 43)	Entlassung (N= 44)	3 Monate (N= 36)	6 Monate (N= 30)
	MW ± SA	MW ± SA Signifi- kanz	MW ± SA Signifi- kanz	MW ± SA Signifi- kanz	MW ± SA Signifi- kanz	MW ± SA Signifi- kanz
<b>BNP [pg/ml] (n=45)</b>	544 852		724 1010 **	523 762 **	231 162 **	257 216
<b>EF &gt; 50% (n=25)</b>	222 136		432 243 **	299 202 *	203 114	285 227
<b>EF ≤ 50% (n=20)</b>	929 1155		1081 1423	805 1073 **	265 208 **	221 205
<b>Troponin I [ng/ml] (n=45)</b>	0,08 0,18		2,19 3,04 **	0,81 3,00 **	0,05 0,17 **	0,01 0,01
<b>EF &gt; 50% (n=25)</b>	0,05 0,11		2,95 3,68 **	0,53 1,00 **	0,08 0,23 **	0,01 0,01
<b>EF ≤ 50% (n=20)</b>	0,12 0,23		1,14 1,28 **	1,19 4,46	0,02 0,03 *	0,01 0,01
<b>Myoglobin [g/l]</b>	80 39	166 130 **	672 2497 **	829 352 **	77 42	85 42
<b>CK [U/l]</b>	73 44	88 44 *	269 701 **	599 2680 *	80 60	83 57
<b>Hämoglobin [g/dl]</b>	12,42 1,32 **	10,48 1,06 **	9,88 1,20 **	10,70 1,11 **	11,63 1,29 **	12,33 1,37
<b>Kreatinin [mg/dl]</b>	1,91 1,49	1,83 1,59 *	1,91 1,37 *	1,86 1,39	1,80 1,19	1,89 1,16
<b>Leukozyten [ /nl]</b>	6,6 2,01	10,12 3,04 **	9,58 2,73	7,72 2,3 **	6,90 1,97	7,11 2,74
<b>CRP [mg/dl] (n=45)</b>	0,84 1,09	1,16 1,95	4,11 3,39 *	6,1 4,58 *	0,89 1,75 **	1,41 3,19

## 7.2 Tabellenverzeichnis

### Hauptteil:

Tabelle 1:	Kriterien zur Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach dem ACC (Bonow et al. 2006). ....	10
Tabelle 2:	Kriterien zur Schweregradeinteilung der Aortenklappenstenose nach dem der ESC (Vahanian et al. 2007) .....	10
Tabelle 3:	Übersicht über die Untersuchungsmethoden zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten .....	26

### Anhang:

Tabelle I:	Allgemeine präinterventionelle Daten .....	77
Tabelle II:	Kardiale präinterventionelle Daten .....	77
Tabelle III:	Aufschlüsselung des (log) EuroSCORE .....	78
Tabelle IV:	Daten zur Implantation .....	79
Tabelle V:	Mortalität zu den Nachbeobachtungszeitpunkten .....	79
Tabelle VI:	Hämodynamische Akutergebnisse (invasive Messung) .....	81
Tabelle VII:	Echokardiographische Evaluation der Hämodynamik vor Implantation sowie im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraums von sechs Monaten .....	82
Tabelle VIII:	Aortenklappeninsuffizienz im TTE .....	84
Tabelle IX:	Paravalvuläre und zentrale Lecks im TTE .....	85
Tabelle X:	Kardiale Komplikationen .....	86
Tabelle XI:	Gefäßkomplikationen während Implantation. ....	86
Tabelle XII:	Todesfälle .....	87
Tabelle XIII:	Krankenhausaufenthalt nach Aortenklappenimplantation auf Intensiv- und auf Normalstation. ....	87
Tabelle XIV:	Verlauf der linksventrikulären Muskelmasse (LVMM) und der Ejektionsfraktion (EF) .....	88
Tabelle XV:	NYHA-Status und CCS-Status im Verlauf nach TAVI .....	89
Tabelle XVI:	Herz-Thorax-Quotient vor und nach Implantation .....	90
Tabelle XVII:	Auswertung der Fragen zur Lebensqualität .....	91
Tabelle XVIII:	Blutparameter .....	93

### 7.3 Abbildungsverzeichnis

#### Hauptteil:

Abbildung 1:	Überlebenskurve für Patienten mit Aortenklappenstenose nach Ross und Braunwald (1968) mit durchschnittlicher Überlebenszeit bei Manifestation der Symptome (Frank et al. 1973).....	8
Abbildung 2:	Demographische Entwicklung der Bevölkerung von 1975 (links) bis 2025 (rechts); Quelle: Statistisches Bundesamt Deutschland 2006.....	9
Abbildung 3:	Modifizierte Überlebenskurve nach Ross und Braunwald (1968) sowie Erbel et al. (2009).....	9
Abbildung 4:	Parasternale Längsachse (links), Vergrößerung des LVOT (rechts).....	13
Abbildung 5:	Berechnung der linksventrikulären Muskelmasse im M-Mode nach Devereux (Devereux und Reichek 1977) und planimetrische Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche (rechts).....	13
Abbildung 6:	Messung der Blutgeschwindigkeit im linksventrikulären Ausflusstrakt mittels PW-Doppler (links) sowie in der Aortenstenose durch CW-Doppler (rechts).....	14
Abbildung 7:	Bestimmung der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels in der apikalen Zwei-Kammer-Ebene.....	14
Abbildung 8:	Transösophageale Echokardiographie: Planimetrische Bestimmung der Klappenöffnungsfläche im TEE bei 39° (links), Messung des Aortenklappenannulus im TEE bei 148° (rechts) .....	15
Abbildung 9:	Darstellung des antegraden (links) und retrograden (rechts) Zugangsweges; Abbildungen mit Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California.....	19
Abbildung 10:	Durchleuchtungsbild der Prothese unmittelbar nach Implantation .....	27
Abbildung 11:	Flussmodell der geschlossenen (li.) und der offenen (re.) Prothese; Abbildungen mit Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California.....	28
Abbildung 12:	Edwards – Aortenklappenprothese; Abbildung mit Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California.....	28
Abbildung 13:	Manuelles Kompressionsgerät; Abbildung mit Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California .....	29
Abbildung 14:	Ballonkatheter mit montierter Klappe (li.) und steuerbarer Katheter (re.); mit Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California .....	29
Abbildung 15:	Hybrid-Operationssaal (Synthese aus Herzkatheterlabor und OP).....	30
Abbildung 16:	Gefäß-Computertomographie (oben) und Becken-Bein-Angiographie (mitte) mit ausreichendem Gefäßkaliber; Gefäß-Computertomographie mit 3D-Rekonstruktion (unten) bei einer für den transfemorale Zugang wegen Verkalkung und starker Krümmung ungeeigneten Gefäßanatomie....	32
Abbildung 17:	Druckkurve vor (links) und nach (rechts) Implantation .....	33

Abbildung 18:	Druckkurve unter rapid pacing.....	34
Abbildung 19:	Einstellungen des flexiblen Führungskatheters in der Klappenebene; Zeichnung mit Genehmigung der Firma Edwards Lifesciences, Irvine, California.....	36
Abbildung 20:	(A-E) Unter Durchleuchtung (LAO) Vorschub des Katheters mit Prothese durch die Aorta abdominalis (A), Aorta thoracalis (B), Arcus aortae (C, D) und Aorta ascendens (E).....	37
Abbildung 21:	Aortographie vor Implantation.....	38
Abbildung 22:	Implantation mit dilatiertem Ballon (li.), nach Implantation (re).....	38
Abbildung 23:	EuroSCORE Berechnung für eine 79 jährige Patientin; Quelle: <a href="http://www.EuroSCORE.org">www.EuroSCORE.org</a> .....	40
Abbildung 24:	Flussdiagramm zur Darstellung der Nachbeobachtung der Patienten nach TAVI.....	42
Abbildung 25:	(A-F): Vorlegen von drei Perclose Proglide Verschlussystemen (A), 14 French Schleuse für die Ballonvalvuloplastie (B), 24 French Schleuse für die Implantation (C), Entfernung der 24 F Schleuse unter manueller Kompression (D), Verknotung des Fadenpaares mittels Knotenhilfe (E), Hämostase nach Verschluss (F); alle Bilder mit freundlicher Genehmi- gung entnommen aus Kahlert et al. (2008).....	54
Abbildung 26:	Übersicht über die Entwicklung des Narkoseverfahrens und des Gefäßzu- ganges und –verschlusses .....	55
<b>Anhang:</b>		
Abbildung I:	Kaplan-Meier Analyse des Gesamtüberlebens .....	80
Abbildung II:	Kaplan-Meier-Analyse zur NYHA Klassifikation .....	80
Abbildung III:	Klappenöffnungsfläche (invasiv) vor und nach TAVI.....	83
Abbildung IV:	Aortenklappenöffnungsfläche und mittlerer Druckgradient bis zu einem halben Jahr nach TAVI.....	83
Abbildung V:	Postinterventioneller Aufenthalt auf Intensiv- und Normalstation nach TAVI.....	88
Abbildung VI:	Einteilung in gute, eingeschränkte und schlechte EF vor und drei Monate nach TAVI.....	89
Abbildung VII:	NYHA-Status vor und nach Klappenimplantation.....	90
Abbildung VIII:	Subjektiver Gesundheitszustand auf einer Skala von 1 bis 100 vor und nach TAVI .....	91
Abbildung IX:	BNP Verlauf nach TAVI im gesamten Kollektiv sowie bei guter und eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion.....	92
Wenn nicht anders beschriftet, stammen alle Abbildungen aus der Klinik für Kardiologie des Westdeutschen Herzzentrums Essen.		



## 8 Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Raimund Erbel, Direktor der Klinik für Kardiologie im Westdeutschen Herzzentrum Essen, danke ich ganz herzlich für die Möglichkeit, die vorliegende Promotionsschrift in seiner Abteilung zu erstellen. In seiner Abteilung herrschen ideale Rahmenbedingungen für die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen.

Herrn Prof. Dr. med. Stefan Sack bin ich zu besonderem Dank verpflichtet für die Aufnahme in seine Arbeitsgruppe sowie für die Überlassung des Dissertationsthemas. Stets hatte er ein offenes Ohr für sämtliche Fragen und Probleme und war jederzeit zu freundlicher Unterstützung bereit.

Herrn Dr. med. Philipp Kahlert bin ich für die wissenschaftliche Betreuung und zahlreiche inspirierende Diskussionen dankbar, die insbesondere beim Verfassen der Dissertationsschrift eine unschätzbare Hilfe waren.

Herrn cand. med. F. Al-Rashid möchte ich als weiteren Doktoranden in unserer Arbeitsgruppe für exzellente Kooperation und stets produktive Zusammenarbeit danken.

Desweiteren bin ich dem gesamten Assistenzarzt- und Pflegepersonal der Abteilung dankbar, die stets hilfsbereit und aufgeschlossen für meine Anliegen und Fragen waren.

Ein großer Dank gilt auch Frau Gerda Siebert, die viel Zeit und Engagement in die umfangreiche statistische Aufarbeitung der verschiedenen Fragestellungen dieser Arbeit investierte.

Zuletzt gilt meinen Eltern und Geschwistern ganz besonderer Dank. Ihre Unterstützung und ihr Rückhalt während meiner akademischen Ausbildung und insbesondere auch während dieser Arbeit kann nicht genügend gewürdigt werden.

## 9 Lebenslauf

Name, Vorname:	Weber, Marcel
Wohnort:	Hausdorffstrasse 13, 53129 Bonn
Geburtsdatum:	27.01.1983
Geburtsort:	Köln
Familienstand:	ledig
Nationalität:	deutsch
08/1989 - 07/1993	Kath. Grundschule Bachstraße, Pulheim
08/1993 - 06/2002	Geschwister-Scholl-Gymnasium, Pulheim Abitur 06/2002
2002	Befreiung vom Wehrdienst als dritter Sohn
10/2002 - 9/2004	Studium der Humanmedizin – vorklinischer Abschnitt, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
8/9-2004	Ärztliche Vorprüfung
10/2004 - 10/2008	Studium der Humanmedizin – klinischer Abschnitt, Universität Duisburg-Essen
10/2008	2. Ärztliche Prüfung
12/2008	Ärztliche Approbation
Seit 07/2009	Assistenzarzt an der Klinik und Poliklinik für Kardiolo- gie, Angiologie und Pneumologie der Universitätsklinik Bonn (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Georg Nickenig)